

# **Depresjon, dyspné, lungefunksjonsmål og fenotyper - en eksplorativ studie på søken etter varianter av KOLS**



**Margrete Klemmetsby**

**Masteroppgave i helsefag  
Studieretning sykepleievitenskap  
Seksjon for sykepleievitenskap  
Institutt for samfunnsmedisinske fag  
Universitetet i Bergen  
Høsten 2009**

# Forord

Som sykepleier på lungeavdeling har jeg fått et innblikk i KOLS-pasienters tilværelse preget av mange og komplekse plager. Masterstudiet har gitt meg muligheten til å studere enkelte aspekter ved KOLS-pasientenes sykdomsbilde nærmere, noe som har vært både læringsrikt og spennende.

Mine veiledere for hovedfagsprosjektet har vært førsteamanuensis Jon Andrew Hardie ved Institutt for Indremedisin, Lungeavdelingen og professor Berit Rokne ved Institutt for samfunnsmedisinske fag, UiB

Jeg vil takke Berit Rokne for støtte og gode tilbakemeldinger underveis i prosjektet. Takk også til Jon som inviterte meg med inn i en komplisert men spennende verden av lungefysiologi og dens reelle betydning for KOLS-pasientene, samt for tålmodig og grundig veiledning gjennom prosjektet.

Takk til Lungeavdelingen ved Haukeland Universitetssjukehus, spesielt professor dr. med. Per Bakke, dr. med. Tomas Mikael Eagan og overlege Ove Fondenes, som har gitt meg stillinger med rikelig med tid, fasiliteter, tilgang til data og klinisk forskningskunnskap ved forskningsmiljøet på avdelingen.

Tusen takk til alle gode og hjelpsomme kollegaer ved Lungeavdelingen som har vist interesse for arbeidet og støttet meg i prosessen. Spesiell takk til Anine for all moro og frustrasjon opp gjennom studiene, og ”forum for kvinnelig dannelses” som gjør jobben til et unikt, lystbetont og læringsrikt sted å være.

Sist men ikke minst, takk til familie og venner, spesielt Torstein, som har gitt meg støtte, tid og praktisk hjelp til å gjennomføre studiet.

# Innholdsfortegnelse

Vedlegg .....	4
Sammendrag.....	5
Summary .....	6
Forkortelser: .....	7
1 Introduksjon .....	8
1.1 Mål med studien .....	9
1.2 Nytteverdi av studien .....	10
2 Teoretisk bakgrunn.....	11
2.1 Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) .....	11
2.1.1 Definisjon .....	11
2.1.2 Etiologi .....	12
2.1.3 Epidemiologi .....	14
2.1.4 Symptomer .....	14
2.1.5 Behandling .....	15
2.1.6 Systemiske effekter og komorbiditet.....	16
2.2 Dyspné.....	16
2.2.1 Begrepsavklaring.....	16
2.2.2 Dyspné i befolkningen .....	17
2.2.3 Prediktorer for dyspné hos KOLS-pasienter .....	17
2.3 Depresjon .....	18
2.3.1 Begrepsavklaring.....	18
2.3.2 Depresjon i befolkningen .....	19
2.3.3 Forekomst av depresjon hos KOLS-pasienter.....	20
2.3.4 Prediktorer for depresjon hos KOLS-pasienter .....	20
2.4 Lungefunksjonsmål .....	22
2.5 Fenotyper.....	23
2.6 Tidligere forskning .....	25
2.7 Problemer og hypoteser.....	30
3 Metode.....	31
3.1 Design.....	31
3.2 Utvalget .....	31
3.3 Måleinstrumenter .....	32

3.3.1	Selvrapporterte spørreskjemaer.....	32
3.3.2	Lungefunksjonsmål .....	34
3.4	Plan for analyse .....	34
3.5	Missing data .....	35
3.6	Etiske aspekter.....	36
4	Resultater.....	37
5	Diskusjon.....	43
5.1	Oppsummering av resultatene .....	43
5.2	Metodediskusjonen.....	44
5.2.1	Utvalget .....	44
5.2.2	Bias.....	45
5.2.3	Confoundere .....	46
5.2.4	Måleinstrumentene .....	46
5.3	Sammenheng mellom dyspné og depresjon .....	47
5.4	Er inspiratorisk kapasitet en bedre prediktor for dyspné enn FEV1? .....	48
5.5	Er inspiratorisk kapasitet en bedre prediktor for depresjon enn FEV1? .....	50
5.6	Hyperinflasjonsfenotyper og dyspné.....	52
5.7	Hyperinflasjonsfenotyper og depresjon .....	54
5.8	Konklusjon og videre forskning.....	54
5.8.1	Konklusjon .....	54
5.8.2	Videre forskning.....	55
	Referanseliste: .....	57

Vedlegg

## Sammendrag

Sykdomsgrad vurdert ut fra lungefunksjon stemmer ikke alltid overens med grad av tungpust hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Årsakene til tungpust er sammensatte, og det er begrenset viten om hvordan grad av hyperinflasjon påvirker grad av dyspné. Depresjon forekommer ofte hos KOLS-pasienter, og rapporteres ofte ved dyspné.

Hensikt: Undersøke om lungefunksjon (forsert ekspiratorisk volum ved ett sekund [FEV1] og inspiratorisk kapasitet [IC]) og hyperinflasjonsfenotyper (dynamisk og statisk hyperinflasjon) kan predikere dyspné og depresjon.

Metode: Studien undersøkte 426 KOLS-pasienter ved inklusjon i Bergen KOLS. Dyspné og depresjon ble målt med hhv Modified Medical Research Council dyspneskår (MMRC) og Center for Epidemiological Studies Depression scale (CES-D). Lungefunksjon ble målt ved spirometri (FEV1) og bodypletysmografi (IC, TLC). Hyperinflasjonsfenotypene for dynamisk, statisk og kombinert statisk og dynamisk hyperinflasjon ble konstruert på bakgrunn av lungefunksjonsmål (IC%forventet og TLC%forventet).

Resultat: Det var dobbelt så mange med depresjonsskår > 16 blant de med MMRC dyspnégrad 3-4 i forhold til grad 0-2. FEV1, FEV1/TLC og FEV1 % forventet var sterkere og mer konsekvente prediktorer for dyspné enn IC, IC/TLC og IC % forventet. For ”dynamisk-hyperinflasjon” og ”statisk-dynamisk-hyperinflasjon” var justert odds ratio for å ha MMRC-dyspnégrad 3-4 henholdsvis 2,96 og 6,25 i forhold til ”ingen-hyperinflasjon.” Justert odds ratio for å ha CES-D skår >16 var 2,66 for de med ”dynamisk-hyperinflasjon” i forhold til ”ingen-hyperinflasjon.”

Konklusjon: Hyperinflasjonsfenotypene forklarer MMRC(dyspnégrad). MMRC(dyspnégrad) predikerer depresjon klart bedre enn lungefunksjonsmålene og hyperinflasjonsfenotyper, og bør inkluderes som verktøy i forbindelse med pasientoppfølging. Ved dyspné (MRC-grad 3-4) bør pasientene undersøkes for depressive symptomer.

Nøkkelord: KOLS, dyspné, depresjon, hyperinflasjon, fenotyper

## Summary

Dyspnoea and depression are among the novel symptoms in COPD patients, especially in severe stages of the disease. Knowledge on pulmonary function or phenotypic classifying of patients is limited concerning whether presence of lung hyperinflation will appear to be predicting dyspnoea and depression.

**Aim:** Pulmonary function (forced expiratory volume in one second [FEV1] and inspiratory capacity [IC]) and phenotypes of hyperinflation (Dynamic and Static Hyperinflation) are investigated as predictors on dyspnoea and depression.

**Method:** The study investigated 426 COPD patients in BergenCOPD study at including visit. Dyspnoea and depression were measured by Modified Medical Research Council dyspnoea score (MMRC) and Centre for Epidemiological Studies Depression scale (CES-D) respectively. Pulmonary function was measured by Spirometry (FEV1) and body plethysmography (IC, TLC). Phenotypes of hyperinflation, static and both static and dynamic-hyperinflation were constructed on background of pulmonary function (IC%predicted and TLC%predicted).

**Results:** Depression score >16 count twice as many among those with MMRC grade 3-4 opposed to grade 0-2. FEV1/TLC and FEV1% predicted are stronger and more consequent on predicting grade of dyspnoea than what IC, IC/TLC and IC% predicted are. Concerning “dynamic hyperinflation” and “static-dynamic hyperinflation” adjusted Odds ratio on having MMRC- dyspnoea grade 3-4 is 2,96 and 6,25 respectively opposed to “no hyperinflation”. Adjusted Odds ratio on having CES-D score > 16 is 2,66 when having “dynamic hyperinflation” opposed to “no hyperinflation”.

**Conclusion:** MMRC grade is explained by phenotypes of hyperinflation. Depression is clearly predicted better by MMRC dyspnoea grade than by pulmonary function and phenotypes of hyperinflation, and should be included as a tool concerning patient attendance. Patients should be screened for depression when having dyspnoea (MMRC grade 3-4).

**Keywords:** COPD, dyspnoea, depression, hyperinflation, phenotypes.

## Forkortelser:

ANOVA	Enveis varians analyse
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body Mass Index
CES-D	Center for Epidemiological Studies – Depressionscale
CI	Konfidensintervall
Co2	Karbondioksid
CT	Computer Tomografi
DH	Dynamisk hyperinflasjon
DHF	Dynamisk hyperinflasjonsfenotyp
ECCS	European Community Coal and Steel scales
EELV	Ende ekspiratorisk lunge volum
ERS	European Respiratory Society
FEV1	Forsert Ekspiratorisk Lunge Kapasitet i løpet av 1 sekund
FVC	Forced Vital Capacity
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HI	Hyperinflasjon
IHF	Ingen hyperinflasjonsfenotyp
HIF	Hyperinflasjonsfenotyper
IC	Inspiratorisk lungekapasitet
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
L	Liter
MRC	British Medical Research Council
N	Antall
NSD	Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste
O <sup>2</sup>	Oksygen
OR	Odds ratio
REK	Regional Etisk Komité
RV	Residual Volum
SD	Standard Deviation
SDHF	Statisk og dynamisk hyperinflasjonsfenotyp
SHF	Statisk hyperinflasjonsfenotyp
SHI	Statisk hyperinflasjon
TLC	Total lung capacity
TV	Tidalvolum
V	Volum

# 1 Introduksjon

Pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) har mange og sammensatte plager. De mest fremtredende er luftveissymptomer som dyspné (tungpust) og hoste. I tillegg har mange av pasientene systemiske plager av sykdommen, for eksempel beinskjørhet, overvekt, undervekt og depresjoner[1]. To av de viktigste risikofaktorene for KOLS er tobakksrøyk og alder. Både tobakksrøyk og alder disponerer i tillegg for flere andre sykdommer som kreft og hjerte-karsykdommer.

Luftveissymptomene har tradisjonelt vært i fokus for behandling av sykdommen. Dyspné er et av de mest fremtredende symptomene hos KOLS-pasienter, og er det symptomet som hyppigst får pasientene til å ta kontakt med helsevesenet. Behandling av KOLS-pasienter dreier seg for en stor grad om å redusere dyspné [2].

Gjennom The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [3] har det imidlertid blitt understreket at KOLS er en systemisk sykdom, og at behandlingen må omfatte mer enn bare luftveissymptomene. Psykiske lidelser er underdiagnostisert og underbehandlet hos KOLS-pasienter [4], men i retningslinjer for behandling av KOLS står det ingenting om dette [5, 6].

KOLS-diagnosen bygger på lungefunksjonsmål. Hvis forholdet mellom den mengden luft en klarer å presse ut av lungene i løpet av ett sekund (Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1)) og den totale mengden luft en klarer å presse ut av lungene i løpet av seks sekunder (Forced Vital Capacity (FVC)) er mindre enn 0,70, har man obstruksjon i luftveiene. Videre brukes FEV1 til å gradere sykdomsalvorlighet og rettlede i valg av behandling [7]. FEV1 har også vist seg å være en god prediktor for mortalitet [8]. Kun en liten del av sykdomsbildet ved KOLS forklares imidlertid av FEV1. Dyspné [9], evne til fysisk aktivitet [9] og hyperinflasjon [8] har vist seg å fungere bedre som prediktorer for dødelighet enn FEV1. FEV1 har begrenset sammenheng med sykdoms karakteristika som grad av emfysem, dyspné og depresjon [2].

Inspiratorisk kapasitet (Inspiratory Capacity - IC) er et mål for hvor mye luft man kan puste inn etter normal utpust. Fordi KOLS-pasienter har obstruksjon av luftveiene, tar det lang tid å tømme lungene for luft. Til vanlig tar pasientene seg tid til å puste tilstrekkelig ut. Dersom



pasientene får økt ventilasjonsbehov, som ved aktivitet, vil de føle behov for å puste inn før de har fått pustet tilstrekkelig ut. Det samler seg luft i lungene som ikke slipper ut, og det blir mindre plass til ny luft på innpust. Vi sier at pasientene legger pustingene på et høyere absoluttvolum enn det som er normalt. Sagt på en annen måte; lungene er satt på strekk. Dette fenomenet kalles for lungehyperinflasjon. Å fylle allerede luftfylte lunger med mer luft er tungt [10]. Enkelte studier viser et godt samsvar mellom IC og tungpust [2], og det er antydning at IC kan være bedre egnet enn FEV1 til å måle alvorlighetsgrad av sykdom [2, 8]. Det er også sterk sammenheng mellom dødelighet hos KOLS-pasienter og IC [8, 11].

Fenotype er ethvert observerbart karakteristikum ved et individ. En beskrivelse av fenotype kan innebefatte utseende, utvikling, adferd, biokjemiske eller fysiologiske forhold. Slike karakteristika kan brukes til å gruppere individer i beskrivende grupper, eller fenotyper. Fenotyping kan være et utgangspunkt for forståelse av sykdommen og danne grunnlag for individuelt tilpasset behandling. Fenotypisk inndeling av KOLS-pasienter har tidligere vært forsøkt basert på tilstedeværelse av emfysem, kroppsbygging og respirasjonssvikt. De resulterende fenotyper, emfysem og kronisk bronkitt, har likevel ikke gitt holdbart grunnlag for behandlingsvalg.

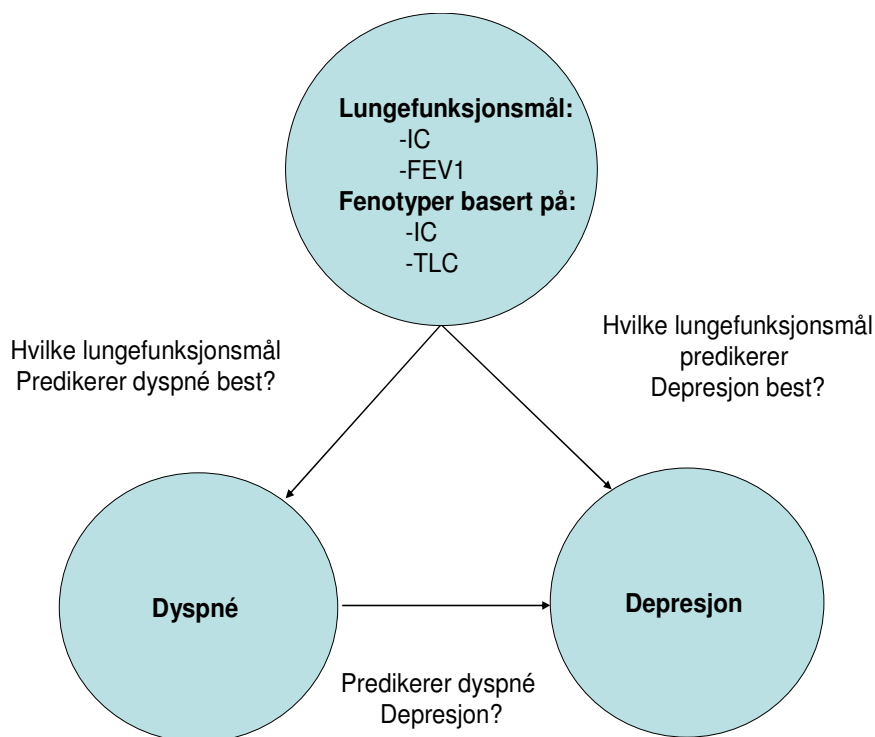
Å identifisere karakteristika som i større grad kan assosieres med sykdomsalvorlighet, som dyspné og depresjon ved KOLS, vil kunne bidra til et større fokus på KOLS som en sammensatt sykdom. Det vil også kunne bidra til bedre tilpasset og tverrfaglig oppfølging av KOLS-pasienter.

## **1.1 Mål med studien**

Hensikten med denne studien var todelt:

1) Å utforske sammenhengen mellom lungefunksjonsmål, grad av dyspné og depresjon. Vi ville først undersøke sammenhengen mellom dyspné og depresjon. Vi ville inkludere inspiratorisk kapasitet (IC) i tillegg til de tradisjonelle lungefunksjonsmålene FEV1 og FVC når vi undersøkte sammenhengen mellom disse, grad av tungpust og depresjon. Videre ville vi undersøke om lungefunksjonsmål relatert til FEV1 eller til IC predikerer depresjon og dyspné best.

2) Forsøke å bidra til å identifisere fenotyper hos KOLS-pasienter. Vi ville bruke lungefunksjonsmålene inspiratorisk kapasitet og total lungekapasitet (Total Lung Capacity, TLC) til å konstruere fenotyper som reflekterer hyperinflasjon hos KOLS-pasientene. Vi ville videre undersøke om fenotyper basert på grad av hyperinflasjon samsvarer med byrden av depresjon og tungpust. Sammenhengene som undersøkes i studien er illustrert i **figur 1**.



Figur 1: Sammenhengene som undersøkes i studien

## 1.2 Nytteverdi av studien

Studien vil kunne bidra til økt kunnskap om de lungefunksjonsmålene som brukes i oppfølgingen av KOLS-pasienter. Den vil også gi kunnskap om lungefunksjonsmål som ikke har vært særlig vektlagt til nå, men som kanskje kan være nyttige. Utforsking av fenotyper basert på symptomer vil kunne kaste lys over om man i større grad skal vektlegge symptomer i vurdering og behandling av KOLS-pasienter.

Studien kan bidra til en dypere forståelse av symptomer og plager hos KOLS-pasientene, hvilket kan bidra til bedre tilrettelagt oppfølging for hver enkelt pasient. Å forstå hva som bidrar til dyspné og hvilke følger det har for pasientene å være plaget med dyspné i

dagliglivet, vil hjelpe pleiepersonalet til bedre å forstå og støtte pasientens pustevansker og relaterte problemer.

Studien vil bidra med informasjon som er nyttig for flere yrkesgrupper innen helsevesenet. Dette er spesielt viktig å fremheve, siden KOLS-pasientenes plager er mange og sammensatte og krever oppmerksomhet og kompetanse fra flere typer helsepersonell.

## **2 Teoretisk bakgrunn**

### **2.1 Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)**

#### **2.1.1 Definisjon**

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er en sammensatt sykdom, og man har lenge jobbet med å finne en global definisjon.

Tidligere definisjoner av KOLS har beskrevet sykdommen som en samlebetegnelse på emfysem og kronisk bronkitt. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) sine definisjoner har gått vekk fra disse betegnelsene, som ikke er dekkende for hele gruppen KOLS-pasienter [3].

GOLD definerte i 2001 KOLS slik:

*” COPD is a disease state characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually both progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases”. [12]*

Definisjonen har siden den gang blitt endret og utvidet:

*”Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a preventable and treatable disease with some significant extrapulmonary effects that may contribute to the severity in individual patients. Its pulmonary component is characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually progressive and*

*associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases*". [3]

KOLS er i den siste definisjonen beskrevet som noe mer enn en lungesykdom med kronisk, irreversibel luftveisobstruksjon. Definisjonen inkluderer også den systemiske effekten av KOLS.

Den kliniske undersøkelsen alene kan verken påvise sykdommen eller vurdere sykdomsutviklingen hos en KOLS-pasient. Diagnostisering av KOLS skjer på bakgrunn av målinger av lungefunksjonen ved hjelp av et spirometer (luftstrømsmåler). GOLD definerer luftveisobstruksjon som FEV1/FVC ratio < 0,7 [3]. Alvorlighet deles inn i fire stadier på bakgrunn av spirometriverdiene som vist i **tabell 1**. Disse gruppene danner også grunnlaget for medisinsk behandling av KOLS-pasienter [3].

Tabell 1: GOLD stadier

GOLD	Kriterier for stadium
1	Mild (lett) KOLS: FEV1/FVC<0,7, FEV1 >80 % av forventet verdi
2	Moderat KOLS: FEV1/FVC<0,7, FEV1 50-79 % av forventet verdi
3	Alvorlig KOLS: FEV1/FVC<0,7, FEV1 30-49% av forventet verdi
4	Svært alvorlig KOLS: FEV1/FVC<0,7, FEV1 < 30 % av forventet verdi eller evt høyere FEV1 dersom det foreligger tegn på respirasjonssvikt (paO2<8kPa, paCO2> 6,5 kPa) ved vanlig romluftsaturasjon.

### 2.1.2 Etiologi

KOLS kan forårsakes av både miljø og arv.

#### Miljø

KOLS regnes som et resultat av inhalering av forurenset luft over lang tid.

I to av tre tilfeller kan KOLS tilskrives røyking. Jo mer og jo lengre man røyker, jo høyere blir risikoen for å utvikle KOLS. Dersom man røyker 20 sigaretter om dagen i 20 år har man 6 ganger så stor risiko for å utvikle KOLS sammenliknet med ikke-røykere [13]. Passiv røyking

kan også medvirke til KOLS, spesielt dersom man har vært utsatt for dette som nyfødt, spedbarn og i barneårene. Det er også dokumentert at mødre som har røkt i svangerskapet har større risiko for å få barn med lavere lungefunksjon [3].

Yrkseksponering for ulike typer støv, damp og gass kan også forårsake KOLS. Partikkel- og gasseksponisjon som tunnelarbeidere [14, 15], veiarbeidere, gruve- [14] og smelteverksarbeidere [16] er spesielt utsatt for, gir økt risiko for utvikling av KOLS. Jo kraftigere eksponeringen er og jo lenger tid eksponeringen har vart, jo mer øker risikoen [17].

Det er påvist sammenheng mellom sosiale forhold og risiko for å bli rammet av KOLS. Personer med grunnskoleutdanning har tre ganger høyere risiko for å utvikle KOLS enn personer med universitetsutdanning, også når man tar hensyn til røykevaner og yrke. Man vet ikke sikkert hva dette kommer av. Luftveissykdommer i barndommen samt miljøfaktorer som kosthold, luftforurensing og boligstandard gjennom livet er faktorer som kan påvirke dette [13, 18].

## **Arv**

Selv om røyking er den viktigste årsaken til utvikling av KOLS, utvikler bare om lag en tredjedel av røykere KOLS [19]. Genetiske faktorer kan øke risikoen for utvikling av KOLS, og det er påvist familiære opphopninger av både redusert lungekapasitet og KOLS. Ved medfødt mangel av alfa-1-antitrypsin, et enzym, vil man kunne utvikle emfysem i ung alder, spesielt dersom man røyker. Dette genet forekommer sjeldent, og det pågår stadig studier for å identifisere flere gener som kobles til økt risiko for KOLS. Nyere studier viser at SERPINE 2-genet assosieres med KOLS [20]. Genetiske forhold som fører til mindre lungevekst eller lett irritable lungeslimhinner (bronkial hyperreaktivitet), vil også disponere for utvikling av KOLS [17]. Sørheim et al. [21] finner i sin forskning at kvinner tåler sigarett røyking dårligere enn menn. Spesielt observerte hun forskjeller hos dem som hadde mindre grad av tobakkseksponering [21]. de Torres et al. [22] finner også at kvinner med KOLS i GOLD alvorlighetsgrad 2 og 3 hadde røkt mindre og var yngre enn menn med tilsvarende sykdomsalvorlighet.

### 2.1.3 Epidemiologi

KOLS er en viktig årsak til tap av livskvalitet og til dødelighet verden over, og var den 3. hyppigste årsak til død i verden hos voksne over 60 år i 2002 [23]. Stadig flere mennesker har KOLS, og forekomsten vil fortsette å øke fremover [3]. Man regner med at omkring 200.000 mennesker i Norge har KOLS, selv om halvparten av disse ikke vet at de har sykdommen. Ca 20.000 av disse har alvorlig sykdom, dvs. med lungekapasitet lavere enn 50 % av forventet. I Hordaland har ca 7 % av befolkningen KOLS. I Norge utvikler 0,7 % av den voksne befolkningen GOLD-definert KOLS hvert år, det vil si ca 20.000 personer i året. KOLS vil fortsette å øke i befolkningen, spesielt blant kvinner. Johannessen et al. estimerer også at ca halvparten av de som har KOLS ikke er diagnostisert [13].

Forekomsten av KOLS øker med alder. Hos de under 45 år, forekommer KOLS sjelden. Hos de over 70 år forekommer KOLS i ca 10 % av befolkningen [19]. KOLS er årsak til hyppige innleggelser på sykehus, med ca 360 innleggelser per 100.000 innbyggere årlig [1]. De fleste av de som legges inn på sykehus med KOLS er over 70 år, og det er stor grad av reinnleggelser. Nesten 30 % av pasientene ble innlagt igjen som øyeblikkelig hjelp innen 30 dager etter forrige utskrivelse [24]. Videre viser en norsk studie at en av fire dør innen to år etter å ha vært innlagt for obstruktiv lungesykdom [25]. Generelt dør 14.000 KOLS-pasienter årlig [17].

### 2.1.4 Symptomer

Karakteristiske symptomer på KOLS er kronisk og progressiv dyspné, hoste og produksjon av oppspytt i nedre luftveier. Disse symptomene har stor innvirkning på opplevelsen av sykdommen, og varierer i stor grad hos de fleste pasienter [3].

**Dyspné** er et hyppig symptom hos pasienter med KOLS. Pasientene beskriver dette som følelse av tetthet i brystet eller tung pust. Dyspné er et subjektivt ubehag, og opplevelsen varierer fra person til person. Opplevelsen av dyspné er ofte forbundet med angst [26].

Dyspné er det symptomet som får pasienter med KOLS til å ta kontakt med lege. Ofte har de da utviklet alvorlig dyspné og lungefunksjon lavere enn 50 % av forventet [27].

Tidlig i sykdomsforløpet vil dyspné kjennes ved hardere fysisk aktivitet, noe som fører til at de reduserer aktiviteten for å unngå symptomet, bevisst eller ubevisst [28]. Etter hvert som lungefunksjonen forverres vil lettere aktiviteter føre til dyspné, og til slutt vil selv den minste

anstrengelse være for krevende. I mange tilfeller fører dette til at pasienter blir isolert hjemme, ute av stand til å klare daglige gjøremål inne [3].

**Hoste** er et vanlig symptom hos mange KOLS-pasienter. Langvarig morgenhoste eller hoste med oppspytt over lenger tid kan være symptomer på KOLS. Kronisk hoste viser seg å ha sammenheng med redusert helserelatert livskvalitet hos KOLS-pasienter [29]. **Oppspytt** er også et vanlig symptom hos KOLS-pasienter. Friske mennesker har ikke oppspytt eller sputum [3].

### 2.1.5 Behandling

KOLS er en irreversibel og progressiv sykdom. Behandling vil derfor være symptomatisk, og målet er å holde funksjonen hos pasienten så god som mulig. Ingen behandling har vist seg å øke overlevelse til nå, med unntak av oksygenbehandling til de som har behov for det [30].

Behandling av KOLS-pasienter omfatter røykeslutt, rehabilitering og medikamenter.

**Røykeslutt**, og evt. fjerning av andre eksponeringer, er det viktigste behandlingsmessige tiltaket for å hindre utviklingen av KOLS [31]. Røykeslutt bidrar til at utviklingen av sykdommen avtar, og hoste og oppspytt kan opphøre. Det er derfor viktig både å slutte å røyke selv, og å unngå andre miljøer der man blir utsatt for sigarettøyk. På grunn av den store helsegevinsten ved å slutte å røyke, er det satset stort på kampanjer og informasjon om risikoen ved å røyke og med anbefalinger om å slutte. [17]. Det er nå 25 % av den voksne befolkningen (16-74 år) i Norge som røyker. Det har vært en nedgang fra 1,23 mill dagligrøykere i Norge i 1976 til 900.000 i 2006 [32].

**Rehabilitering** for KOLS-pasienter er et tiltak som bidrar til å minske symptomer og bedre livskvaliteten. Det bør inneholde fysisk trening, ernæringsveiledning og undervisning [31]. Fysisk trening gir bedret styrke og utholdenhet hos KOLS-pasienter (i likhet med hos friske), og gir pasientene bedre arbeidskapasitet, mindre tungpust og mindre tretthetsopplevelse [1]. I tillegg lærer pasientene mer om sin egen sykdom og kan dermed oppleve å ha bedre kontroll over seg selv og sykdommen. Rehabilitering har vist positiv effekt på depresjon, symptomer, helserelatert livskvalitet og dyspné hos pasienter med alvorlig KOLS. Lungefunksjonsmål (FEV1 og FVC) påvirkes ikke direkte av rehabiliteringen [33].

**Medikamentell** behandling kan bedre lungefunksjon og gi symptomreduksjon hos KOLS-pasienter. Det finnes flere inhalasjonspreparater med forskjellige effekter, som økt evne til fysisk arbeid, redusert tungpust og mindre hyperinflasjon. Inhalasjonsmedikamenter kan også redusere risikoen for akutte forverringer og nattlige symptomer. Medikamentell behandling har ikke vist å bedre prognosen på sikt. Vaksinasjon mot influensa og lungebetennelse kan hindre infeksjoner hos pasienter og anbefales til alle [31].

### **2.1.6 Systemiske effekter og komorbiditet.**

Komorbiditet (tilleggssykdom) er vanlig hos KOLS-pasienter. Vanligst utvikles KOLS i godt voksen alder, gjerne etter røyking gjennom mange år, noe som alene vil kunne gi andre plager og sykdommer enn KOLS. Koronar hjertesykdom, i form av angina pectoris og hjerteinfarkt, og diabetes er ofte ledsagende sykdommer [3].

KOLS i seg selv har også plagsomme systemiske effekter utover rene luftveissymptomer. Blant de hyppigste plagene er vekttap, ernæringsproblemer, skjelett- og muskelplager, beinskjørhet, luftveisinfeksjoner, benbrudd, depresjoner, søvnproblemer, anemi og glaukom[30]. Det meste av dette finnes det behandling for. Samtidig er ikke systemiske effekter og komorbiditet vektlagt i retningslinjer for behandling av KOLS-pasienter. Synet på KOLS som sykdom er i ferd med å endres, og behandlingen vil i fremtiden fokusere mer på dette [34]. Dette vises bl.a. av den nyeste definisjonen av KOLS (jf. pkt 2.1.1)

## **2.2 Dyspné**

### **2.2.1 Begrepsavklaring**

Dyspné kommer fra gresk, og betyr ”smertefullt eller vanskelig å puste” [35].

ATS [36] definerer dyspné slik:

*Dyspnoea is a term used to characterize a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensation that varies in intensity. The experience derives from interactions among multiple physiological, psychological, social, and environmental factors,*



*and may induce secondary physiological and behavioural responses.*[36]

Definisjonens viktigste budskap er at dyspné er et subjektivt ubehag, og at det er mange og sammensatte årsaker til dyspné. [17].

### **2.2.2 Dyspné i befolkningen**

Dyspné kan ha mange årsaker, men hjerte- og lungesykdommer er de desidert hyppigste årsakene [17]. Dyspné kan også oppstå blant annet ved svakhet i respirasjonsmuskulaturen, svangerskap, anemi, tyreoidaforstyrrelser, dårlig fysisk form, panikktilstander og angst. Hos friske mennesker oppstår dyspné ved stress-situasjoner som trening eller høy aktivitet [36]. Forekomst av dyspné i Norden varierer mellom 3 % og 20 %, avhengig av alder og treningsnivå. [37-39].

Dyspné rapporteres hyppigere hos kvinner enn hos menn og rapporteres hyppigere hos eldre (> 70 år) enn hos yngre i en generell befolkningsundersøkelse [19]. Tolv % av deltakerne i den samme studien kunne rapportere om dyspné grad 3. Det samme er funnet i to studier fra USA [40, 41]. de Torres et al. [42] fant at respiratoriske faktorer til en stor grad forklarer dyspné hos menn, men ikke hos kvinner. de Torres et al. [22] fant også at for samme grad av luftveisobstruksjon rapporterer kvinner om mer dyspné enn hva menn gjør. Kvinner som røyker rapporterer om mer respirasjonssymptomer som dyspné enn menn som røyker [43].

### **2.2.3 Prediktorer for dyspné hos KOLS-pasienter**

Årsakene til dyspné hos KOLS-pasienter er sammensatte. Årsakene kan være av kjemisk, mekanisk, fysiologisk og psykisk art.

Flere studier beskriver hyperinflasjon som mekanisk årsak til tungpust. Med hyperinflasjon forstås lite elastiske, luftfylte lunger. Hyperinflasjon gir økt respiratorisk belastning, og dette kan oppleves som tungpust [10, 44]. Hyperinflasjon kan beskrives både statisk og dynamisk. Begge former kan forklare dyspné på hver sin måte. Alle KOLS-pasienter antas å ha en viss grad av hyperinflasjon [45].

Ved **statisk hyperinflasjon (SHI)** er lungevolumet konstant økt på grunn av ødelagte lungeblærer, noe som gir redusert elastisitet i lungene, og lungene er konstant utspilt med redusert evne til å trekke seg sammen. Når lungevolumet forandres, forandres også lengden på respirasjonsmuskulaturen. Dette registreres som strekk av muskelvevet. Når respirasjonsmuskulaturen allerede er satt på strekk på grunn av økt volum i lungene, er det begrenset hvor mye den kan strekkes videre. Volumøkningen som oppnås er liten i forhold til innsatsen pasienten bruker på å øke volumet. Pasienten vil derfor oppleve dyspné fordi et uforholdsmessig tungt arbeid resulterer i et lite volum av innpustet luft. Man forventer at pasienter med statisk hyperinflasjon vil rapportere dyspné, også i hvile [46].

**Dynamisk hyperinflasjon (DHI)** oppstår sammen med eller uavhengig av statisk hyperinflasjon hos pasienter som har innsnevring i øvre luftveier, men som også kan ha økt lungevolum på grunn av redusert elastisitet. DHI er definert som tendensen til å legge pusten på et stadig høyere lungevolum etter hvert som behovet for ventilasjon øker. Dette gjelder spesielt når pasienten øker fysisk aktivitet [45]. DHI forklarer på denne måten dyspné ved aktivitet. Ved aktivitet hos lungefriske øker volumet som pustes inn per minutt primært som en funksjon av at volumet per innpust økes. Hos pasienter med luftveisobstruksjon er eneste mulighet til å øke volumet pustet per minutt å øke respirasjonsfrekvensen. Utpusting avsluttes for tidlig for å holde respirasjonsfrekvensen oppe, og resultatet blir at man puster inn mer luft enn man puster ut. Enkelt forklart blåser pasienten opp lungene. Inspiratorisk kapasitet (IC) blir mindre og pasienten opplever dyspné [47].

Klinisk erfaring viser at statisk hyperinflasjon utvikler seg sakte over mange år. Pasientene vil derfor ikke føle så mye til denne endringen før sykdommen er uttalt, fordi lungene tilpasser seg endringene. Forskning på utviklingen av begge former for hyperinflasjon i det tidlige stadiet av KOLS er imidlertid begrenset [48].

## **2.3 Depresjon**

### **2.3.1 Begrepsavklaring**

Ordet *depresjon* kommer fra latin (*deprimere*) og betyr å trykke ned. Begrepet kan brukes for en sinnsstemning, et syndrom eller en gruppe sykdommer. Grader av depresjon vil kunne være en naturlig del av livet, og alle mennesker vil kunne oppleve depresjon i form av

nedtrykthet. De mest fremtredende symptomene er tristhet, pessimisme og lav selvfølelse. I tillegg kan følelsen av fysisk og psykisk kraftløshet bli slik at man ikke har energi til å utføre daglige gjøremål. Man blir overveldet av håpløshet, og har ikke krefter til å kjempe imot denne følelsen. Kroppslige symptomer kan også være vanlige. Eksempler på slike symptomer er nedsatt appetitt og vekt, forstoppelse, søvnforstyrrelser, smerte og ubehag, menstruasjonsforstyrrelser, nedsatt potens og frigiditet. Man skiller gjerne mellom mild, moderat og alvorlig depresjon [49].

### **2.3.2 Depresjon i befolkningen**

Det er gjort flere studier på depresjon i befolkningen i Norge.

I en befolkningsstudie fra Nord-Trøndelag (HUNT-studien) ble det ikke funnet betydelige kjønnsforskjeller for forekomst av depresjon [50]. Forekomst av depresjon viste seg derimot å øke med alderen. I aldersgruppen 60-69 år hadde 14.4 % av menn og 14.6 % av kvinner selvrapportert depresjon [50]. Resultater fra samme befolkningsstudie viste at alder forklarer ca en tredjedel av forekomsten av depresjon i utvalget. En del av grunnen til at depresjon økte med høyere alder, viste seg å forklares av nedsatt helse [51]. To studier finner også sammenheng mellom depresjon og somatiske symptomer [52, 53].

Depresjon, alkoholmisbruk og fobier var de mest vanlige mentale sykdommene i en generell befolkningsstudie gjennomført i Oslo [54]. Med unntak av ved alkohol- og narkotikamisbruk, var alle psykiske lidelser mer vanlig hos kvinner enn menn. Tolv måneders prevalens for alle psykiske symptomer var 32,8 %. [54]. Til sammenlikning ble det gjort en tilsvarende studie i Sogn og Fjordane. Årsprevalensen for psykiske symptomer var lavere enn i Oslo, 16,5 %. Alkoholmisbruk og depresjon var de hyppigste psykiske symptomene [55] i Sogn og Fjordane også. I etterkrigstiden har en større andel hatt depresjon enn de som er født på 1930-40-tallet. Depresjon synes å oppstå tidligere i livet nå enn før, og er vanligere i byene enn på landet [54].

En undersøkelse om depresjon, med deltagere blant annet fra Norge, viste at i Oslo har 12 % av kvinnene og 9 % av mennene depresjon [56]. Senere studier viser at færre kvinner og flere menn er deprimerte nå enn tidligere. Over en 12-års periode var 1,4 % menn deprimerte i 1990, mens 10,3 % fikk en depresjon i løpet av 2001. I 1990 var 3,9 % av kvinnene

deprimerte, mens det i 2001 var 9,8 % som var det. Det er særlig unge menn i alderen 18-34 år som blir deprimerte [57].

### **2.3.3 Forekomst av depresjon hos KOLS-pasienter**

Studier viser at depresjon er en stor del av sykdomsbildet hos KOLS-pasienter [58, 59].

Depresjon og andre psykiske plager er sjelden diagnostisert hos pasienter med KOLS [4].

Wilson [60] skriver i en oversiktsartikkel om komorbid depresjon hos KOLS-pasienter at det er ingen tvil om at det er høy forekomst av depresjon hos pasienter med KOLS. Studiene han undersøkte viste at forekomsten av depresjon definert ut fra standardiserte spørreskjemaer var rundt 40 % i pasientgrupper rekruttert fra lungeavdelinger, mens den var lavere ved akuttmottak (12 % og 21,6 %) og i allmennpraksis. I allmennpraksis var forekomsten 25 % hos de med alvorlig KOLS, 19,6 % hos de med mild KOLS og 17,5 % hos kontroller.

I en studie av 1736 KOLS-pasienter med alder over 50 år, hadde 40 % av pasientene depresjon ved selvrapportert spørreskjema (CES-D8). Depressive symptomer er mer vanlig hos KOLS-pasienter enn hos pasienter med andre kroniske lidelser som koronar hjertesykdom, slag, diabetes, arteritt, høyt blodtrykk og kreft [61].

En studie av 45 menn med moderat-alvorlig KOLS viste en prevalens av depresjon på 42 % målt ved Beck depression inventory [62].

Sammenheng mellom KOLS og depresjon er forsøkt belyst i flere studier, men konklusjonen om signifikant sammenheng mellom KOLS og depresjon svekkes av at det har vært få pasienter i studiene og for dårlig metodologi [58, 63]

### **2.3.4 Prediktorer for depresjon hos KOLS-pasienter**

Depresjoner hos KOLS-pasienter kan være relatert til selve sykdommen, men kan også relateres til andre fellestrekk hos KOLS-pasienter, som høy alder eller komorbiditet.

Depresjon hos KOLS-pasienter forekommer hyppigere ved høyere alder [60, 64], hos dem som bruker helsetjenester hyppig [60] og hos dem som bruker hjemmeoksygen [65]. Det er også funnet andre prediktorer for depresjon hos KOLS-pasienter. Coultas et al. [66] fant i en studie av 207 KOLS-pasienter at det finnes biologiske (f.eks. røyking), psykologiske og sosiale (f.eks. nettverk) prediktorer for depresjon. Van Manen et al. [67] fant at komorbiditet

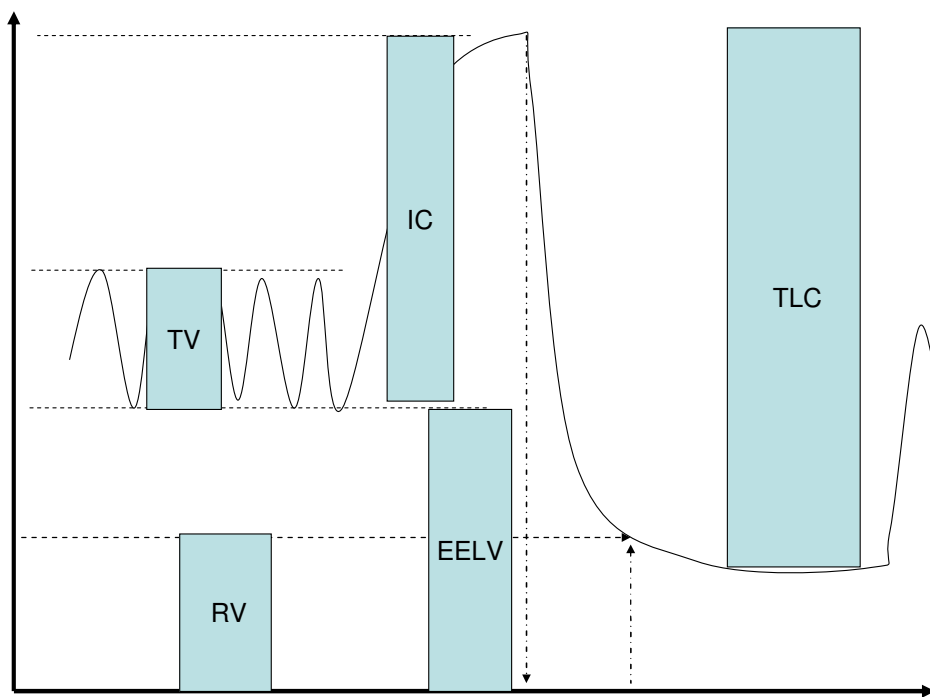
og det å leve alene var forbundet med depresjon. I konklusjonen pekte van Manen et al. [67] på viktigheten av å redusere symptomer og å bedre fysisk prestasjon hos KOLS-pasienter, fremfor kun å forbedre lungefunksjonen. Depressive symptomer er i en annen studie assosiert med ung alder, å være kvinne, røyking, å være enslige, å ha lavere utdanning, dyspné, gangproblemer, artritt og kreft [61]. Chavannes et al. [68] fant sammenheng mellom depresjon og mild-moderat KOLS hos kvinner.

Dyspné har vist sterk sammenheng med depresjon [2, 68-71]. Forholdet viser seg å kunne gå begge veier; depresjon kan komme som følge av dyspné, og depresjon kan føre til dyspné [72, 73].

Innleggelse for akutt forverring av KOLS er også assosiert med depresjon hos KOLS-pasienter [73, 74], i større grad hos kvinner enn hos menn [5]. Schneider et al. [75] fant i en studie av 35.722 KOLS-pasienter større risiko for utvikling av depresjon hos menn enn hos kvinner.

## 2.4 Lungefunksjonsmål

Skjematisk oversikt over lungefunksjonsmålene vises i **figur 2**.



- IC: Inspiratorisk kapasitet      Maksimal mengde luft man kan puste inn etter normal utpust.
- TLC: Total lungekapasitet      Total mengde luft i lungene etter en maksimal innpust.
- RV: Residualvolum      Mengde luft som er igjen i lungene etter maksimal utpust.
- TV: Tidevolum      Mengde luft som pustes inn og ut i en vanlig putesyklus.
- EELV: Ende ekspiratorisk lungevolum      Volumet luft igjen i lungene etter en vanlig utpust.

**Figur 2:** Illustrasjon lungefunksjonsmål med forklaring.

De mest brukte målene på lungefunksjon er forsert ekspiratorisk lungevolum i løpet av 1 sekund (FEV1), forsert vitalkapasitet (FVC) og ratioen FEV1/FVC. FEV1 vil si maksimal mengde luft pustet ut det første sekundet etter maksimal innpust. FVC vil si det som pustes ut fra maksimal innpust til maksimal utpust under en maksimal tvungen utånding [3]. FEV1 og FEV1/FVC er forholdet mellom volumet som kan presses ut av lungene i løpet av ett sekund og det totale volumet som kan blåses ut av lungene på ett utpust.

**Dynamisk hyperinflasjon (DHI)** er definert på forskjellige måter, men har ofte blitt målt som endringen i EELV (ende ekspiratorisk ende volum, volumet i lungene etter slutten av et vanlig utpust). Dette volumet får man ved å trekke inspiratorisk kapasitet (IC - mengde luft som pustes ut etter et vanlig innpust) fra total lungekapasitet (TLC) ( $DHI = EELV = TLC - IC$ ). TLC vil være konstant, mens IC minker ved aktivitet dersom pasienten har dynamisk hyperinflasjon. EELV øker dermed ved aktivitet [45]. O'Donnell og Webb [76] målte dynamisk hyperinflasjon som endring i EELV, og regnes ut ved TLC og endring i IC målt før, under og etter aktivitet (dynamisk hyperinflasjon ( $EELV_{dyn}$ ) =  $TLC - \text{endring i IC}$ ). Disse målingene er krevende for pasientene å gjennomføre både fysisk og tidsmessig. IC i hvile reflekterer endring i IC målt ved aktivitet [77].

**Statisk hyperinflasjon (SHI)** kan defineres som en vedvarende økning av den totale lungekapasiteten (TLC). SHI måles med TLC. Dette er et statisk mål, som vil kunne forandre seg sakte over tid, men i mindre grad ved aktivitet eller eksponering slik som ved dynamisk hyperinflasjon målt ved IC.

## 2.5 Fenotyper

Fenotyper er et begrep som brukes om egenskapene et individ har. Det er direkte og umiddelbar observerbare egenskaper, og kan representere samspillet mellom arvelige egenskaper og miljøfaktorer. "Frisk" og "syk" kan for eksempel være to fenotyper.

Celli [78] definerer fenotyper i forhold til KOLS slik:

*"the outward physical manifestation of patients with COPD; anything that is part of their observable structure, function or behaviour". [78]*

Fenotyper som har eksistert innen KOLS, har i stor grad dreid seg om ”emfysem” versus ”kronisk bronkitt” og ”blue bloaters” versus ”pink puffers”. Men det har vært lenge klart at disse fenotypene ikke er nok til å kategorisere pasienter med KOLS [72].

KOLS brukes som en samlebetegnelse på emfysem og kronisk bronkitt. Ofte forekommer disse tilstandene samtidig, og lar seg ikke klart skille. **Emfysem** er en tilstand der skilleveggene mellom alveolene er ødelagte. Lungene har økt luftholdighet og mindre overflate til gassutveksling. **Kronisk bronkitt** karakteriseres ved langvarig hoste, som regel med oppspytt. Tilstandene fører ofte til progredierende luftstrømsobstruksjon [17].

Fenotypen ”**Blue Bloaters**” kjennetegnes gjennom normalvekt/overvekt og hypoksemi, det vil si lavt oksygennivå i blodet, og pasientene har derfor ofte blå lepper og hud. De har ofte kronisk bronkitt, og plages med hoste og oppspytt. Hevelse i legger og ankler sees, og de utvikler ofte høyresidig hjertesvikt. Halsvenen kan også være synlig [46, 79].

”**Pink Puffers**” kjennetegnes først og fremst ved å være undervektige og ha stort ”tønnebryst” på grunn av emfysem. De kan og være rødmusset i kinnene og ha store lepper fordi de bruker leppene aktivt til å holde luft tilbake i lungene ved å knipe dem mot hverandre når de puster ut (leppepusting). De har gjerne økt respirasjonsfrekvens, og føler konstant pustebesvær. Det er hevdet at disse pasientene opplever mer tungpust enn ”Blue Bloaters”, men studier viser at det ikke er noen forskjell mellom de to gruppene ved trening [46, 79].

Friedlander et al. [72] har tatt for seg spekteret av det de mener kan defineres som fenotyper innen KOLS (”dyspné”, ”hyppig eksaserbasjoner”, ”lav BMI”, ”pulmonal avmagring”, ”de som responderer på inhalerte kortikosteroider”, ”depresjon og angst”, ”ikke-røykere med KOLS”, ”grad av lungeobstruksjon”, ”raskt forfall”, ”bronkodilator-responsivitet”, ”luftveis hyperresponsiv”, ”hyperkapnisk”, ”nedsatt treningstoleranse”, ”hyperinflasjon” ”lav DLCO”, ”pulmonal hypertensjon”, ”emfysem”, ”luftveissykdom”) og klassifisert de i tre grupper: klinisk, fysiologisk og radiografisk. Han beskriver så grunnlaget for at disse gruppene representerer fenotyper ved KOLS.

Friedlander et al. [72] nevner **hyperinflasjon som en potensiell fenotype** og skiller statisk og dynamisk hyperinflasjon. Hyperinflasjon blir sjelden oppdaget fordi det krever avanserte undersøkelser. Han hevder også at alle KOLS-pasienter til en viss grad har hyperinflasjon.



Statisk hyperinflasjon assosierer han med de dårligste pasientene med emfysem, mens dynamisk hyperinflasjon kan sees hos hele spekteret av KOLS-pasienter. Friedlander et al. [72] fant også at hyperinflasjon korrelerer bedre med redusert fysisk kapasitet enn hva luftveisobstruksjon (målt ved FEV1) gjør.

**Depresjon som fenotype**, begrunnes av Friedlander et al. [72] med at depresjon og angst forekommer hyppigere hos pasienter med KOLS enn hos friske personer. Depresjon viste ingen sammenheng med FEV1. Det viste seg å forekomme hyppigere hos kvinner enn hos menn, og hyppigst hos de sykeste pasientene vurdert på bakgrunn av FEV1 og sykehusinnleggelser. Depresjon har blitt sett på som resultat av sorg over tap av fysisk funksjon. Det er også grunn til å tro at det har sammenheng med avhengighet av tobakk. Nevropsykologiske faktorer som kronisk hypoksemi og det å være eksponert for tobakk over lang tid kan medvirke til depresjon.

**Dyspné anses som en fenotype** fordi det forekommer på tvers av luftveisforandringer. Det finnes standardiserte skjema som kan måle dyspné, bl.a. MMRC, og disse kan brukes i tillegg til lungefunksjonsmål for bedre å klassifisere KOLS [72].

Det er generelt økende interesse for forskning på ulike fenotyper innen KOLS. Tilgjengelige data per i dag kan antyde noen tendenser, men det er langt igjen til man kan si noe mer bestemt om KOLS-fenotyper.

## **2.6 Tidligere forskning**

Søk etter tidligere forskning ble gjort i elektroniske databaser og inkluderer MEDLINE, EMBASE, CINAHL, British Nursing Index og Cochrane Library. Søkeordene som ble brukt var "COPD" sammen med "depression", "dyspnoea", "lungfunction", "IC", "FEV1", "hyperinflation" og "phenotypes" i forskjellige kombinasjoner. Titler og abstrakt ved alle funn ble manuelt undersøkt for å finne aktuelle artikler. Kun engelske og norske artikler ble inkludert.

Det er uendelig mange studier med både lungefunksjon, depresjon og dyspné. Det er derfor sannsynlig at artikler som kunne være aktuelle for studien, eller som har relevante funn som en bidet av problemstillingen, har blitt oversett i litteratursøkingen.

## **Lungefunksjonsmål, depresjon og dyspné**

Flere studier viser sammenheng mellom dyspné, depresjon og lungefunksjonsmål.

Chavannes et al. [68] undersøkte pasienter inkludert fra allmennpraksis og fant sammenheng mellom depresjon målt ved Beck Depression Inventory (BDI) og dyspné målt ved MRC hos 247 KOLS-pasienter mellom 40 og 75 år med mild-moderat KOLS. FEV1 viste ingen sammenheng med dyspné.

Schlecht et al [2] undersøkte i en studie sammenhengen mellom depresjon, dyspné og lungefunksjon hos 90 pasienter (72,2 % menn) over 40 år rekruttert fra en poliklinikk i Montreal. Dyspné ble målt med ATS dyspnéskala, der dyspné graderes fra 1-5. Over 75 % av pasientene hadde moderat-alvorlig dyspné (Grad 3-5). Pasientene målte lungefunksjon med spirometri. Beck Depresjons Index (BDI) ble brukt for å måle depresjon. Lineær regresjon viste at sammenhengen mellom dyspné og depresjon er sterkere enn sammenhengen mellom depresjon og lungefunksjon målt ved FEV1. Den samme studien viser at kun for pasienter med dyspné grad 5 (alvorlig dyspné ved ATS dyspné skala) var det sammenheng mellom dyspné og FEV1. Ved både moderat og alvorlig dyspné (MRC grad 3-5) fant man sammenheng mellom dyspné og depresjon. Moderat/alvorlig dyspné korrelerte med FEV1 < 50 %. Schlecht et.al. [2] konkluderer med at alle med moderat og alvorlig dyspné bør sjekkes rutinemessig for depresjon og at dyspnéskår bør brukes i tillegg til FEV1 i behandling av KOLS-pasienter.

Di Marco et al. [70] fant i en case-kontroll studie av 202 (76,7 % menn) KOLS-pasienter med gjennomsnittsalder 68 (+/- 1) sammenheng mellom depresjon og dyspné. Denne sammenhengen var sterkere hos kvinner enn hos menn. Depresjon ble da målt med The Zung self rated depression scale (SDS), og dyspné ble målt med MMRC. Det ble også funnet sammenheng mellom IC, men ikke FEV1, og dyspné. Både IC og FEV1 korrelerte dårlig med depresjon. Pasientene ble da delt inn i grupper etter KOLS GOLD grad, med 87 (43 %) med KOLS GOLD grad II, 59 (29,2 %) med KOLS GOLD grad III og 29 (14,4 %) med KOLS-GOLD grad IV.

I en studie av 122 (55,7 % menn) KOLS-pasienter ble det undersøkt om BODE-indeks (Body mass index, lunge obstruksjon, dyspné og treningskapasitet, der høyere skår svarer til

bedre status) reflekterer depresjon bedre enn GOLD-klassifisering og hvilke av komponentene innen BODE som best kunne assosieres med depresjon [71]. Totalt 63 % av pasientene hadde KOLS GOLD grad III-IV. Depresjon ble målt ved HADS (Hospital anxiety and depression scale). BODE-indeks samlet viste seg å reflektere depresjon bedre enn GOLD, selv om depresjonsskåren økte ved både minkende BODE og GOLD. Dyspné (målt ved MMRC) var assosiert med depresjon.

I en studie av Al-Shair og medarbeidere [69] ble 122 KOLS-pasienter (61 % menn) med gjennomsnittsalder på 66 år undersøkt. Det ble ikke påvist sammenheng mellom depresjon og FEV1. Det ble derimot vist sammenheng mellom depresjon målt med CES-D og dyspné målt med MRC. Hele 50 % av pasientene hadde KOLS GOLD grad II, 32 % KOLS GOLD grad III og 13 % KOLS GOLD grad IV [69].

### **Dyspné og lungefunksjonsmål**

Sammenhengen mellom dynamisk hyperinflasjon (DHI) og dyspné er undersøkt i noen studier.

O'Donnell og Webb [76] undersøkte 23 pasienter med alvorlig KOLS og 10 friske kontroller for å identifisere mulige faktorer som kan forklare hvorfor KOLS-pasienter opplever forskjellig nivå av dyspné ved samme grad av aktivitet. Dynamisk hyperinflasjon ble målt ved forandring i ende ekspiratorisk lungevolum (EELV) fra hvile og hvert 2. minutt gjennom aktivitet. Intensiteten av dyspné viste en sammenheng med minkende IC ved aktivitet hos KOLS-pasienter.

O'Donnell et al. [80] validerte Borg tungpustskala mot målinger av IC ved sykkeltest. Han fant at skalaen var reproducerbar og responderer på endringer i IC ved aktivitet.

En medikamentstudie utført av O'Donnell et al. [81] viste at endring i nivå av dyspné og utholdenhet ved aktivitet etter inhalering av bronkodilaterende (luftveisutvidende) medisin assosierte bedre med IC enn med FEV1. I alt 29 (75,9 % menn) KOLS-pasienter med FEV1 < 70 % av forventet med gjennomsnittlig alder 67 år var inkludert i studien. IC ble målt i hvile og hvert tredje minutt gjennom aktivitet på ergometersyssel. Borg tungpustskala målte dyspné før aktivitet og etter hvert minutt av aktivitet på tredemølle.

O'Donnell et al. [77] viste i en studie at IC (% av forventet) i hvile reflekterer endring av IC ved aktivitet (% av forventet). Det betyr at IC i hvile kan være et godt mål på dynamisk hyperinflasjon hos KOLS-pasienter. Studien var utført på 105 (64 % menn) KOLS-pasienter med FEV1 < 70 %. En kontrollgruppe på 25 friske personer ble brukt til å beregne forventningsverdier.

O'Donnell et al. [82] fant i en medikamentstudie dokumentasjon for at det kan være en sammenheng mellom hyperinflasjon, mekanisk restriksjon i luftveiene, ubehag ved å puste og nedsatt treningskapasitet. I alt 187 (73,8 % menn) KOLS-pasienter i alderen 40-70 år ble undersøkt i studien. IC ble målt i helt tall (L).

O'Donnell og Laveneziana beskriver i en oversiktsartikkel hvordan DHI bidrar til både intensiteten av og karakteren til dyspné, spesielt følelsen av ikke å kunne puste inn tilstrekkelig mengde luft [10].

O'Donnell og Laveneziana [44] beskriver også i en annen oversiktsartikkel at alvorlig dyspné er hovedsymptomet på aktivitetsbegrensning ved moderat og alvorlig KOLS. DHI eksisterer til en viss grad hos de fleste KOLS-pasientene med luftstrømsbegrensning, og viser seg å korrelere med dyspné.

Marin et. al. [47] mener økningen i ende ekspiratorisk lungevolum (EELV) som uttrykk for dynamisk hyperinflasjon (DH) er beste indikator på dyspné når DH måles før og etter aktivitet ved tredemølle eller ergometersyssel. Kvantifiseringen av DH er kompliserte lungemålinger som beregner IC, men det hevdes i denne studien at IC enkelt kan måles med spirometri og at DH forklarer en del av dyspné ved aktivitet som gange. Endring i IC fra før og rett etter 6MWD korrelerer moderat med dyspné. Studien er utført på 72 menn i alderen 52-75 år. IC er målt som helt tall (L) og som prosent av TLC (IC/TLC). Dyspné ble målt med MRC. Marin et.al anbefaler å vurdere effekt av DH også på livskvalitet.

Boni et al [83] gjennomførte en medikamentstudie med 20 (65 % menn) KOLS-pasienter i alderen 43-77 år. IC og FEV1 ble målt i hvile før og etter bronkodilaterende medisin ble gitt. Dyspné ble målt ved MRC og ved Borg skala etter 6 minutter med aktivitet på ergometersyssel, før og etter medisin ble gitt. Bedring i dyspné ved lett aktivitet før og etter bronkodiator var assosiert med IC målt i hvile, men ikke med FEV1.

I en studie med 100 (50 % menn) KOLS-pasienter rekruttert fra en poliklinikk i Spania ble MMRC og lungefunksjonsmål (FEV1, IC/TLC, TLC) målt før og etter gangtest (6MWD) [42]. Lungefunksjonsmålene ble utført med pletysmografi. IC og IC/TLC ble beregnet ut fra lungefunksjonsmålene. Menn og kvinner var likt fordelt i stadiene av alvorlighetsgrad etter GOLD, med 25 % GOLD I, 52 % GOLD II, 17% GOLD III og 3% GOLD IV. De fant at FEV1 korrelerte svakt med dyspnégrad, hvilket kanskje kunne forklares ut fra at pasientene i utvalget for det meste hadde mild og moderat KOLS. IC/TLC ble assosiert med dyspné i liknende grad hos både menn og kvinner både før og etter 6MWD. Studien viser at ernæringsstatus, diffusjonskapasiteten til karbonmonoksid (DLCO) og oksygennivå forklarer 81 % av dyspné hos mannlige KOLS-pasienter. Central respiratory output er det eneste signifikante forklaringen på dyspné hos kvinner, men forklarer kun 30 %. De Torres et al etterspør studier som sier noe om depresjon i forhold til dyspné i en populasjon med pasienter som også har alvorlig KOLS.

Oga et al. [84] fant ingen sammenheng mellom dyspné og FEV1 i en studie med 143 menn med moderat og alvorlig KOLS.

Lareau et al. [85] fant ingen sammenheng mellom utviklingen av FEV1 og dyspné over tid i en longitudinell studie med 34 KOLS-pasienter (alle menn) med gjennomsnittelig alder på 63,3 år som ble fulgt opp i 5.3 (+3.5) år. Dyspné ble målt med “The pulmonary Functional Status and Dyspnoea Questionnaire”.

### **Depresjon og lungefunksjonsmål**

Lungehyperinflasjon har vært undersøkt i flere studier målt ved både IC og IC/TLC, men har til vår viten kun blitt satt i sammenheng med depresjon hos KOLS-pasienter i en studie. IC har imidlertid blitt assosiert med både fysisk kapasitet og dyspné hos KOLS-pasienter [82, 86]. Både aktivitet [33, 87, 88] og dyspné [2, 69] har igjen blitt assosiert med depresjon hos KOLS-pasienter.

Flere studier har undersøkt om FEV1 predikerer depresjon. De fleste studier viste dårlig sammenheng mellom FEV1 og depresjon [74, 89].

Van Manen et al. [67] bruker CES-D til å vurdere depresjon (med CES-D) hos KOLS-pasienter og kontroller. Det var 162 (71,6 % menn) KOLS-pasienter rekruttert fra allmennmedisin og 359 kontroller med i studien. KOLS-pasientene ble delt inn i to grupper; alvorlig KOLS ( $FEV1 < 50\%$ ) og mild/moderat KOLS ( $FEV1 > 50\%$ ). Det var signifikant flere av dem med alvorlig KOLS som hadde depresjon i forhold til kontrollgruppen. Det ble ikke observert den samme forskjellen mellom de med mild/moderat KOLS og kontrollgruppen.

Hos pasienter som hadde vært innlagt med akutt forverring av KOLS, var det ingen sammenheng mellom  $FEV1$  og depresjon [5].

### **Hyperinflasjonsfenotyper**

Celli og Roger [78] beskriver emfysem som en fenotype som knyttes sterkere opp mot hyperinflasjon enn obstruksjon målt ved  $FEV1$ . Han anbefaler videre å undersøke om hyperinflasjon målt ved IC/TLC samsvarer med funn av emfysem diagnostisert ved Computer Tomografi (CT).

Celli et.al. (2006) beskriver også andre grupper av fenotyper basert på kjente symptomer hos KOLS-pasientene som ikke kan forklares av  $FEV1$ ; ”tilstedeværelse av emfysem og hyperinflasjon”, ”underernæring”, ”perifer muskel-dysfunksjon”, og ”dyspné”, i tillegg til kjønn og grad av komorbiditet.

Fenotyper basert på grad av hyperinflasjon slik vi har konstruert de i denne studien, er så vidt vi vet ikke undersøkt tidligere.

## **2.7 Problemer og hypoteser**

Hensikten med studien er å identifisere sammenhenger mellom lungefunksjon, dyspné og depresjon hos KOLS-pasienter i Bergen-KOLS studien.

Problemstillingene blir da:

- Er det en sammenheng mellom depresjon og dyspné?
- Predikerer lungefunksjonsmål relatert til IC (IC, IC %, IC/TLC %) dyspné i større grad enn lungefunksjonsmål relatert til  $FEV1$  ( $FEV1$ ,  $FEV1\%$ ,  $FEV1/TLC\%$ )?

- Predikerer lungefunksjonsmål relatert til IC (IC, IC %, IC/TLC %) depresjon i større grad enn lungefunksjonsmål relatert til FEV1 (FEV1, FEV1 %, FEV1/TLC)?
- Predikerer konstruerte hyperinflasjons-fenotyper basert på lungefunksjonsmål (IC og TLC) dyspné?
- Predikerer fenotyper basert på grad av hyperinflasjon (målt ved IC og TLC) og depresjon?

Vi formulerer hypotesene motsatt av hva vi venter å finne, og får da følgende hypoteser:

Hypotese 1) Økt dyspné fører ikke til depresjon hos KOLS-pasientene.

Hypotese 2) Lungefunksjonsmål relatert til IC predikerer ikke dyspné i større grad enn lungefunksjonsmål relatert til FEV1

Hypotese 3) Lungefunksjonsmål relatert til IC predikerer ikke depresjon i større grad enn lungefunksjonsmål relatert til FEV1.

Hypotese 4) Fenotyper basert på lungefunksjonsmål predikerer ikke dyspné.

Hypotese 5) Fenotyper basert på lungefunksjonsmål predikerer ikke depresjon.

## 3 Metode

### 3.1 Design

Studien er en deskriptiv survey-studie basert på data fra 426 KOLS-pasienter fra første visitt av Bergen KOLS. Pasientene ble inkludert i perioden fra 14. februar 2006 til 17. september 2007. Pasientene ble undersøkt på et studiesenter der alle prøver ble gjennomført på samme dag. Et team av trent personell bestående av bioingenører, fysioterapeuter, medisinstudenter og leger utførte alle undersøkelsene.

### 3.2 Utvalget

Det var 928 KOLS-pasienter som ble invitert til å delta i studien. KOLS-pasientene ble rekruttert fra poliklinikker fra forskjellige sykehus i Vest Norge, og fra tre lungespesialister i Bergen. Tre fjerdedeler av pasientene bodde i Bergen sykehusdistrikt tilhørende lunge poliklinikk ved Haukeland universitetssykehus. Av de inviterte ble 209 pasienter ekskludert da de ikke møtte inklusjonskriteriene mens 286 av de inviterte ikke ønsket å delta i studien.

Totalt 433 KOLS-pasienter ble inkludert. 7 pasienter har missing data på spirometri, slik at denne studien baserer seg på dataene fra 426 (45,9 % av totalt inviterte) KOLS-pasienter i alderen 42-63 år.

Alle pasientene som møtte til inklusjon, ble undersøkt av en studielege som gjennomførte strukturerte intervjuer om deres medisinske historie. Pasientene ble ekskludert dersom de i løpet av de fire siste årene hadde eller hadde hatt har annen lungesykdom, uttalt inflammatorisk sykdom, alpha-1-trypsin-mangel, operert lunge(ne), en alvorlig, ukontrollert sykdom, psykologiske plager, aktiv kreftsykdom, var med i blindet medikamentstudie, rusproblemer, fått blodtransfusjon eller som ikke kunne gå. Kriterier for at pasientene kunne gjennomføre undersøkelsene var at de hadde vært uten antibiotikakur eller prednisolonkur de siste 14 dagene, og ikke hadde hatt noen akutt forverring (økt tungpust, mengde oppspytt, endret farge på oppspytt minst to dager sammenhengende) av sin KOLS siste 14. dager.

### **3.3 Måleinstrumenter**

#### **3.3.1 Selvrapporterte spørreskjemaer**

Skjemaene som brukes i denne studien (CES-D og MRC) var del av flere skjemaer samlet i en mappe for hver pasient. Pasienten fylte ut skjemaene på egenhånd mens de var på studiesenteret. En ansatt på studiesenteret forklarte hvordan skjemaene skulle fylles ut, og var tilgjengelig for å hjelpe til med utfyllingen ved behov. Enkelte fikk for eksempel hjelp til å lese forklaringen og svaralternativene.

#### **Centre for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D).**

Centre for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) (se **tabell 1 i vedlegg**), benyttes til å vurdere forekomst av depressive symptomer i en generell befolkning og er utviklet ved Center for Epidemiologic Studies, National Institute of Mental Health i 1971 [90]. CES-D er et selvrapportert mål for depressive symptomer sammensatt av en 20-enhet, firepoengs Likert skala (svar rangert 0-3). Komponentene inneholder; depressivt humør, skyldfølelse og verdiløshet, følelse av hjelpløshet, psykomotorisk tilbakeståenhet, tap av appetitt og søvnforstyrrelser. Fire av enhetene har en positiv formulering for å forstyrre mulig tendens av responssett. Mulige skår går fra 0-60, der høye skår angir at det er mye symptomer til stede. Skår på 16 eller høyere på CES-D, blir betraktet som tilstedeværelse av aktuell



depresjon [90]. Denne cut off for depresjon har blitt validert som kriterie for klinisk depresjon i flere studier [91]. Skjemaet er validert i epidemiologiske studier som en indikator for klinisk depresjon i befolkningen [92]. Norsk oversettelse er foretatt ved GlaxoSmithKline i forbindelse med en parallell studie hos disse pasienter (ECLIPSE).

I instruksene til CES-D stod det: ”Nedenfor er det en liste med måter du kan ha følt deg eller oppført deg på. Vennligst si meg hvor ofte du har følt deg slik i løpet av uka” og ”oppgi det ene svaret som gjelder for deg.”

### **Modifisert MRC dyspnéskala:**

MRC (Medical Research Council dyspnéskala (som vist i **tabell 2**) graderer effekt av tungpust på daglige aktiviteter, som indikerer i hvor stor grad dyspné påvirker pasientens aktivitet [93]. Skårene er kategoriske og går fra 0-4, hvor høyere tall indikerer større grad av dyspné. Grad 0 er ingen dyspné, grad 1 og 2 er moderat dyspné og grad 3 og 4 er alvorlig dyspné. Norsk oversettelse er foretatt ved GlaxoSmithKline i forbindelse med en parallell studie hos disse pasienter (ECLIPSE).

Tabell 2: MMRC dyspnéskala

Grad av dyspné	Beskrivelse i forhold til fysisk aktivitet
Grad 0	Jeg blir bare tungpusten når jeg trener hardt.
Grad 1	Jeg blir kortpustet når jeg skynder meg på flat mark, eller når jeg går opp en slakk bakke.
Grad 2	Jeg går saktere enn folk på samme alder som meg på flat mark på grunn av andpustenhet, eller jeg må stanse opp for å ta en pust i bakken når jeg går i mitt eget tempo på flat mark.
Grad 3	Jeg stanser for å ta en pust i bakken etter å ha gått omtrent 100 meter eller etter noen få minutter på flat mark.
Grad 4	Jeg blir for andpusten til å gå ut av huset eller jeg blir andpusten når jeg kler av meg.

### 3.3.2 Lungefunksjonsmål

#### **Spirometri:**

Baseline og post bronkodilator (15 min. etter 0,4 mg sulbotenol inhalert) spirometri (Viasys-Jaeger Masterscreen Spirometer, Viasys, USA) gjennomføres av alle pasientene for å måle Forsert ekspiratorisk volum etter 1 sekund (FEV1) og Forsert vitalkapasitet (FVC). Denne utføres etter ATS sine standarder [94]. Det gjennomføres minst tre godkjente spirometritester av hver deltaker, sittende. Post bronkodilator prosent forventet av normal FEV1 kalkuleres ved European Community Coal and Steel scales (ECCS) [95].

FEV1 i prosent av forventet (FEV %) beregnes etter ERS normalverdier [96].

#### **Pletysmografi:**

Pletysmografi (Viasys-Sensormedics VMAX Pletysmograf, Viasys, USA) gjennomføres på alle pasientene for å måle inspiratorisk kapasitet (IC) og total lungekapasitet (TLC).

Prosedyren utføres etter standard American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) kriterier [96].

Total lungekapasitet (TLC) er beregnet ut fra ERS normalverdier [96]. Normalverdiene for IC, for å beregne IC i prosent av forventet (IC %) er hentet fra en chilensk studie [97].

### **3.4 Plan for analyse**

Sammenheng mellom dyspné, depresjon og mål på lungefunksjon analyseres først med bivariat analyse. T-test brukes på mulige sammenhenger mellom nominelle verdier (CES-D; deprimerte/ikke deprimerte) og skalerer verdier (lungefunksjon). Kjikvadrat-test benyttes til å sammenlikne kategoriske variabler (dyspné-ikke dyspné, depresjon-ikke depresjon, fenotyper). Skalære verdier (lungefunksjon) og kategoriske variabler (MRC dyspnèskala) sammenliknes med enveis variansanalyse (ANOVA). Eta squared rapporteres ved ANOVA for å angi styrken på sammenhengen mellom variablene. Post Hoc Tukey test benyttes for å se hvilke grupper som er signifikant forskjellig fra hverandre.

Logistisk regresjonsanalyse benyttes for å kontrollere for mulige konfoundere (røykestatus, kjønn og alder) for dikotome kategoriske utfall. Depresjon og dyspné kategoriseres i to

grupper med cut-off for depresjon  $\geq 16$  ("deprimert" CES-D  $\geq 16$ ) og "dyspné" lik MRC grad 3 og 4.

Hyperinflasjon-fenotyp konstrueres på bakgrunn av lungefunksjonsmål (IC og TLC) som vist i **tabell 3**. Statisk hyperinflasjon betegnes ved TLC > 120 %. Dynamisk hyperinflasjon betegnes ved IC < 80 %. Det ble og konstruert to blandingsfenotyper, en med de som ikke har noen hyperinflasjon (TLC < 120 % og IC > 80 %) og en gruppe med de som har begge typer hyperinflasjon (TLC > 120 % og IC < 80 %).

Tabell 3: Illustrasjon fordeling hyperinflasjon-fenotyper

	Ingen dynamisk hyperinflasjon IC > 80 %	Dynamisk hyperinflasjon Ja IC < 80 %
Ingen statisk hyperinflasjon TLC < 120 %	Ingen Hyperinflasjon-fenotyp (IHIF)	Dynamisk hyperinflasjon-fenotyp (DHIF)
Statisk hyperinflasjon TLC > 120 %	Statisk hyperinflasjon-fenotyp (SHIF)	Statisk og dynamisk hyperinflasjon-fenotyp (SDHIF)

### 3.5 Missing data

Inkludert i studien er det 426 KOLS-pasienter. Det er et varierende antall missing data for de forskjellige variablene. Analysene gjennomføres med alle eksisterende data til enhver tid. Det blir ikke lagt til stipulerte data for å få et datasett med all informasjon på alle deltakerne. For analysene vil derfor antall subjekter som er med for en gitt analyse variere avhengig av hvilke variabler som er inne i modellen.

Grunnet feil i opptrykkingen av samlemappene, manglet 23 subjekter muligheten for å svare på spørreskjemaene MMRC og CES-D. Skjemaet CES-D gir en sumskår der man må ha fullstendig utfylt skjema for å kunne regne ut en skår. Til sammen 47 pasienter (11 %) hadde kun delvis fylt ut skjema, og dermed mangler CES-D-sumskår. Antall observasjoner for hver av variablene brukt i studien presenteres i **tabell 4**

Tabell 4: Antall observasjoner per variabel.

Variabel	Bakgrunn
	N (%)
Kjønn	426 (100)
Alder	426 (100)
Pakkeår	426 (100)
År utdanning	383 (89,9)
Sivilstatus	425 (99,7)
Spirometri (FEV1)	426 (100)
Pletysmografi (IC, TLC)	412 (96,7)
MMRC dyspnéskala	388 (91,1)
CES-D sumskår	341 (80,0)
Antall med % i parentes.	

### 3.6 Etiske aspekter

Denne studien er en del av en hovedstudie (Bergen KOLS), som er meldt inn og godkjent i Regional Etisk Komité (REK) og Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste (NSD).

Pasientenes anonymitet er ivaretatt, og de kan når som helst trekke seg fra studien uten at det får konsekvenser for de.

Pasientene gjennomfører en rekke undersøkelser, og flere av informantene har en svært uttalt sykdom. Det er derfor viktig at pasientene sier ifra dersom det er undersøkelser de ikke klarer/ vil gjennomføre. Dette er også ivaretatt ved at det er lege tilgjengelig for pasienten hele tiden mens undersøkelsene pågår, og alle informantene undersøkes av lege når alle testene er gjennomført.

## 4 Resultater

### Utvalget

Det er flere menn enn kvinner inkludert i studien. Mennene har mer utdanning og har røykt betraktelig mer enn kvinnene. I de fleste tilfellene (ikke FEV1 % av forventet og FEV1/TLC %) har mennene bedre lungefunksjon enn kvinnene. Utvalget av KOLS-pasienter i BergenKOLS, fordelt etter kjønn, beskrives i **Tabell 6**.

### Sammenheng depresjon og dyspné

Cirka dobbelt så stor andel av de med dyspné (MRC grad 3 og 4) har depresjon. Fordelingen vises i **tabell 7**. Sammenhengen mellom dyspné og depresjon hos KOLS-pasienter er signifikant på 0,05 nivå ( $X^2 = 7,74$ ).

### Dyspné og lungefunksjonsmål

Det er gjort enveis analyse av variansen (ANOVA) for å undersøke effekten av lungefunksjonsmål på grad av dyspné målt ved MRC dyspnéskår. Det var signifikant sammenheng mellom lungefunksjonsmålene FEV1, FEV1/TLC, FEV1 % forventet, IC, IC % forventet, IC/TLC og MRC dyspnéskår. Resultatet er ikke signifikant for TLC. Sammenheng mellom lungefunksjonsmål og MRC dyspnéskala vises i **figur 3 a-f**. Sammenhengen virker sterkere og mer konsekvent for lungefunksjonsmålene relatert til FEV1 enn for lungefunksjonsmålene relatert til IC. Dette på bakgrunn av eta squared som er målt til medium sterk (0,06, 0,08 og 0,056) i sammenheng med IC-relaterte lungefunksjonsmål og noe sterkere (0,17, 0,12 og 0,17) ved FEV1-relaterte lungefunksjonsmål. Post Hoc Tukey-test viser også at flere av gruppene er signifikant forskjellige fra hverandre ved lungefunksjonsmålene relatert til FEV1.

I en multivariat logistisk regresjon justert for alder, kjønn og røykevaner (pakkeår) forklarte alle lungefunksjonsmålene dyspné ( $p < 0,05$ ) med unntak av TLC. **Tabell 8** viser justert odds ratio for å ha dyspné ved varierende verdi av de forskjellige lungefunksjonsmålene (IC, FEV1, IC %, FEV1 %, IC/TLC %, FEV1/TLC % og TLC). Utslagene blir alltid størst for lungefunksjonsmålene relatert til FEV1 når de minker med én enhet. Når FEV1 % av forventet minker med 1 %, øker oddsen for å ha dyspné med 6 %. Oddsen for å ha dyspné øker med 3 % når IC % av forventet minker med 1 %.

## Depresjon og lungefunksjonsmål

For samtlige lungefunksjonsmål, med unntak av FEV1/TLC og TLC, er gjennomsnittsverdien på lungefunksjonsmålene lavere hos de deprimerte enn hos de uten depresjon. Forskjellen mellom gruppene og signifikansnivået er noe tydeligere for verdiene knyttet til FEV1 enn til IC. **Tabell 9** viser bivariat sammenheng mellom lungefunksjonsmål og depresjonsstatus etter CES-D skår med cut off for depresjon satt til >16.

**Tabell 10** viser Odds Ratioer for å ha depresjon ved forskjellige nivåer av lungefunksjonsmål. Regresjonsanalyse ble gjennomført i tre modeller: 1) bivariat med kun lungefunksjonsmål som uavhengig variabel, 2) multivariat med lungefunksjonsmål justert for kjønn, alder og røykebelastning (pakkeår), 3) multivariat som modell 2 med tillegg av MRC dyspnéskår. Ujustert for alder, kjønn og pakkeår (modell 1) er alle lungefunksjonsmålene (utenom TLC) signifikante prediktorer for dyspné. Odds Ratio for å ha depresjon endret seg minimalt når den ble justert for alder, kjønn og pakkeår (modell 2). Når IC % av forventet øker med 1 % enhet er sannsynligheten for å ha depresjon 2 % mindre (modell 2). Når FEV1 % av forventet økes med 1 % enhet er sannsynligheten for å ha depresjon 4 % mindre (modell 2). Når dyspné (MMRC) i tillegg ble lagt til som justeringsvariabel, var det kun FEV1 % forventet som fortsatt var signifikant prediktor av depresjon. Dyspné (MMRC) forklarte depresjon best av alle justeringsvariablene. Når man endrer status for dyspné med én grad, økes sannsynligheten for å ha depresjon med ca 50 %. Når FEV1 % forventet øker med 1 % enhet er sannsynligheten for å ha depresjon 2 % mindre.

## Depresjon, dyspné og hyperinflasjonsfenotyper

Sammenhengen mellom dyspné delt i to grupper (dyspné = MRC grad 3 og 4) og de fire konstruerte hyperinflasjonsfenotypene vises i **tabell 11**. Sammenhengen er signifikant ( $p < 0.01$ ,  $X^2 = 20,14$ ). Størst andel av de med både HSI og DSI rapporterer om dyspné. Dobbelt så stor andel av de med DHI rapporterer om dyspné enn de med SHI. Av de som ikke har noen hyperinflasjonsfenotyp er det desidert færrest som rapporterer om dyspné.

**Tabell 12** viser justert OR for å ha dyspné ved de forskjellige variantene av hyperinflasjonsfenotyper. Individuelt forklarte IHI, DHI og SDHI dyspné signifikant. Risikoen for å ha dyspné er nesten tre ganger så stor dersom man har fenotyp DHI, i forhold til ikke å ha noen form for hyperinflasjon. Har man både fenotyp DHI og SHI, er

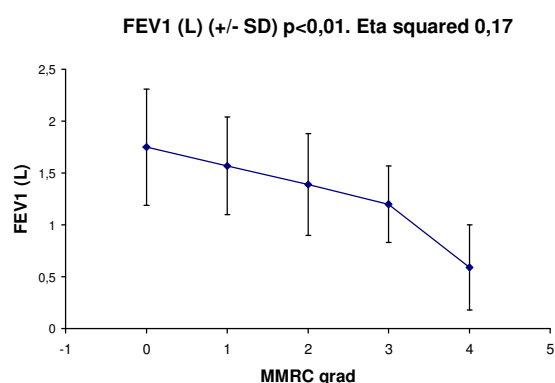
sannsynligheten for at man har dyspné over seks ganger så stor som om når man ikke har noen hyperinflasjon.

Kjikkvadrattest for independence indikerte ingen signifikant sammenheng mellom hyperinflasjonsfenotyp og depresjon.

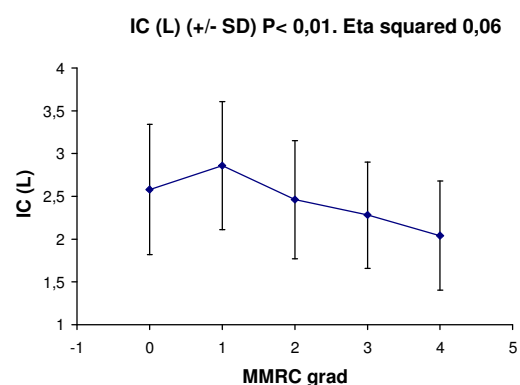
Det ble også gjort logistisk regresjon med depresjonsstatus som avhengig variabel og hyperinflasjonsfenotyper, alder, kjønn og pakkeår som uavhengig variabel. Kun fenotyp- DHI forklarer depresjon signifikant (OR=2,659, CI=1,16-6,097), men modellen totalt var ikke signifikant ( $X^2 = 8,7$  med 6 frihetsgrader, sig. 0,191).

Tabell 6: Karakteristika av deltakere Bergen-KOLS

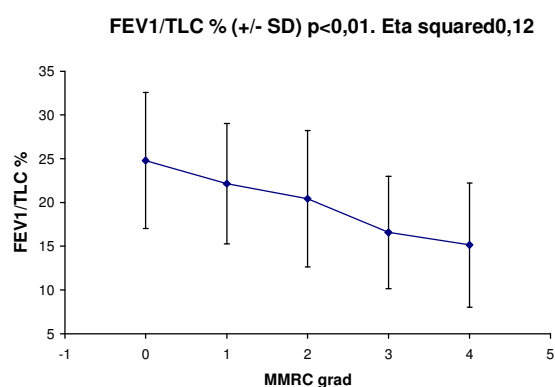
Verdi	Kvinner				Menn			
	N	(%)	Mean	(SD)	N	(%)	Mean	(SD)
Kjønn	172	(40,4)			254	(59,6)		
Alder (år)			63	(6,7)			64	(6,9)
Røykestatus (Pakkeår) (år)			56	(34,2)			83	(47,6)
Utdanning								
-Tilsvarende grunnskole	43	(26,2)			57	(24,4)		
-Tilsvarende framhaldskole	55	(33,5)			37	(15,7)		
-Tilsvarende videregående	58	(35,4)			106	(45,3)		
-Høyskole/universitet	8	(4,9)			32	(13,7)		
-Vet ikke	0	(-)			2	(0,9)		
Sivilstatus								
-Gift/samboer	126	(73,3)			187	(73,6)		
-Ugift/skilt/enke/enkeman	46	(26,7)			66	(26,4)		
GOLD a)								
-Grad 1	-	-			2	(0,8)		
-Grad 2	166	(61,6)			124	(48,8)		
-Grad 3+4	66	(38,4)			128	(50,4)		
-Dyspné (MMRC grad 3-4)	29	(18,8)			40	(17,1)		
Depresjon	31	(23,5)			35	(16,7)		
Lungefunksjonsmål								
-FEV1 (L)			1,26	(0,41)			1,63	(0,55)
-FEV1/TLC (%)			21,56	(7,63)			21,23	(8,01)
-FEV1 % (av forventet)			54,21	(14,79)			50,61	(15,39)
-IC (L)			2,05	(0,52)			2,83	(0,71)
-IC/TLC (%)			34,38	(8,98)			36,08	(8,83)
-IC % (av forventet)			81,44	(16,93)			83,85	(18,36)
-TLC (L)			6,06	(0,49)			7,94	(1,25)
a) Grad av KOLS på bakgrunn av FEV1 % (av forventet) etter GOLD sine retningslinjer.								



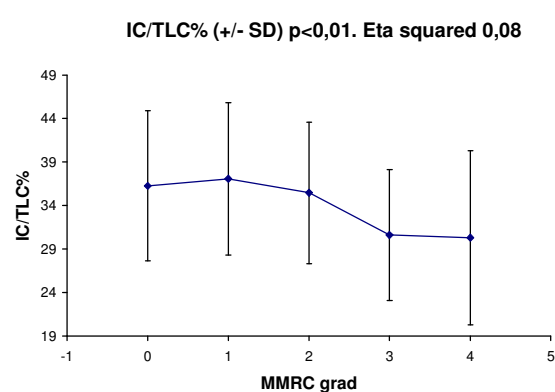
Figur 3a: Sammenheng FEV1(L) og MMRC-grad



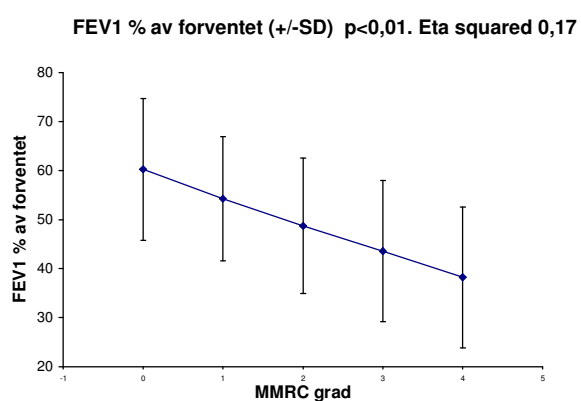
Figur 3b: Sammenheng IC (L) og MMRC-grad



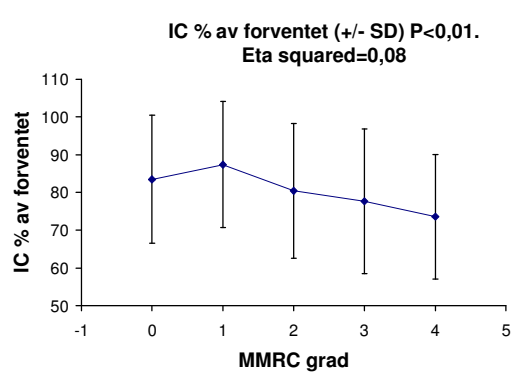
Figur 3c: Sammenheng FEV1/TLC % og MMRC-grad



Figur 3d: Sammenheng IC/TLC % og MMRC-grad



Figur 3e: Sammenheng FEV1 % av forventet og MMRC-grad



Figur 3f: Sammenheng IC % av forventet og MMRC-grad



Tabell 7: Sammenheng depresjon og dyspné

	Ikke depresjon (CES-D <16) N (%)	Depresjon (CES-D >16) N (%)
Ikke dyspné (MMRC 0-2)	233 (83,5)	46 (16,5)
Dyspné (MMRC 3-4)	40 (67,8)	19 (32,2)
p = 0,05 ( $X^2 = 7,74$ )		

Tabell 8: Odds ratio for å ha dyspné (MMRC grad 3 eller 4) ved forskjellig verdi av lungefunksjon, justert for kjønn, alder og røykebelastning (pakkeår).

Variabel	OR	95 % CI	R2 *
FEV1 (L)	0,12	0,06-0,27**	0,147
IC (L)	0,44	0,26-0,74*	0,086
FEV1 (% av forventet)	0,94	0,92-0,96**	0,148
IC (% av forventet)	0,97	0,96-0,99**	0,087
FEV1/TLC (%)	0,89	0,85-0,94**	0,120
IC/TLC (%)	0,93	0,90-0,97**	0,094
TLC (L)	1,15	0,90-1,46	0,064
*=P<0,05. **=P<0,001 *(Cox&Snell)			

Tabell 9: Forskjell i lungefunksjonsmål hos deprimerte/ ikke-deprimerte <sup>a)</sup>

	Deprimerte (mean(SD))	Ikke-deprimerte (mean(SD))	Difference	Sig (2-tailed)
FEV1 (L)	1,3 (0,5)	1,5 (0,5)	0,22	0,004
IC (L)	2,3 (0,7)	2,6 (0,7)	0,23	0,020
FEV1 % (av forventet)	45,7 (15,8)	52,3 (14,6)	6,57	0,003
IC % (av forventet)	77,5 (16,9)	83,5 (16,9)	6,0	0,026
FEV1/TLC (%)	19,4 (8,3)	21,6 (7,8)	2,03	0,087
IC/TLC (%)	33,1 (8,8)	36,0 (8,9)	2,92	0,023
TLC (L)	7,15 (1,6)	7,18 (1,5)	0,03	0,883

<sup>a)</sup> deprimerte = CES-D skår  $\geq 16$ , ikke-deprimerte = CES-D skår < 16

Independent sample t-test

Tabell 10: Odds ratio for å ha depresjon ved forskjellig verdi av lungefunksjonsmålene i tre logistisk regresjonsmodeller inkludert justering for dyspné grad

Lunge- funksjonsmål	Modell 1	Modell 2	Modell 3	
	OR (CI)	OR (CI)	MMRC <sup>a</sup>	R2 <sup>b</sup>
	OR (CI)	OR (CI)	OR (CI)	
FEV1 (L)	,45 (.26-.78) *	,33 (18-.65) **	,52 (.26-1,059)	1,55 (1,16-2,03) *
IC (L)	,64 (.42-.96) *	,52 (.30-.88) *	,56 (.35-1,03)	1,47 (1,13-1,91) *
FEV1 % forv.	,97 (.95-.99) **	,96 (.95-.98) **	,98 (.96-.99) *	1,50 (1,13-2,0) *
IC % forv.	,98 (.96-1,0) *	,98 (.96-.99) *	,98 (.97-1,00)	1,46 (1,22-1,91) *
FEV1/TLC%	,96 (.93-.99) *	,95 (.91-.99) *	,97 (.93-1,02)	1,46 (1,22-1,91) *
IC/TLC(%)	,96 (.93-1,00) *	,95 (.92-.99) *	,97 (.93-1,00)	1,46 (1,11-1,9) *
TLC (L)	,98 (.9-1,19)	1,07 (.82-1,37)	1,02 (.79-1,33)	1,55 (1,84-2,02) **

Depresjon - ikke depresjon målt ved CES-D, cut of for depresjon CES-D> 16.  
Modell 1: Bivariat lungefunksjonsmål- deprimert  
Modell 2: Lungefunksjonsmål- deprimert, justert for alder, kjønn og pakkeår  
Modell 3: lungefunksjonsmål- deprimert, justert for alder, kjønn, pakkeår og dyspné (MMRC)  
<sup>a</sup>OR for MMRC (dyspné) når den er justeringsvariabel sammen med lungefunksjonene i modell 3.  
<sup>b</sup>Cox & Snell  
\*=P<0,05. \*\*=P<0,001

Tabell 11: Sammenheng hyperinflasjonsfenotyper og dyspné (MMRC Grad 3 og 4)

	Ikke dyspné (MMRC 0-2)	Dyspné (MMRC 3-4)
	N (%)	N (%)
IHI*	81 (92,0)	7 (8,0)
SHI*	97 (89,0)	12 (11,0)
DHI*	99 (79,2)	26 (20,8)
SDHI*	35 (66,0)	18 (34,0)

p<0.01, (X<sup>2</sup> = 20,14).  
\* se tabell 2 for fenotypdefinsjon

Tabell 12: Odds ratio for å ha dyspné ved forskjellige varianter av hyperinflasjonsfenotyp

Hyperinflasjons-fenotyper	N	OR	95 % CI
IHI*	88	-	-
SHI*	109	1,48	0,54-4,10
DHI*	125	2,96	1,20-7,31
SDHI*	53	6,25	2,29-17,04
* se tabell 3 for fenotypdefinsjon			

## 5 Diskusjon

### 5.1 Oppsummering av resultatene

Sammenhengen mellom lungefunksjonsmål, hyperinflasjonsfenotyper, depresjon og dyspné har blitt undersøkt hos 426 KOLS-pasienter som deltar i Bergen KOLS.

Dyspné og depresjon var forbundet med hverandre i de bivariate analysene. Dyspné predikerte depresjon bedre enn lungefunksjonsmål i regresjonsanalysene hvor det ble justert for alder, kjønn og røykebelastning. Det var signifikant sammenheng mellom lungefunksjonsmålene (IC, IC/TLC %, IC % av forventet, FEV1, FEV1/TLC %, FEV1 % av forventet, men ikke TLC) og dyspné både bivariat og etter justering for alder, kjønn og røykebelastning. Sammenhengen mellom lungefunksjonsmålene knyttet til forsert ekspiratorisk volum (FEV1) og dyspné var noe sterkere enn sammenhengen mellom lungefunksjonsmålene relatert til IC og dyspné.

Forekomsten av depresjon hos KOLS-pasienter inndelt i grupper etter lungefunksjonen var signifikant, men svak. Det var noe bedre sammenheng med lungefunksjonsmålene relatert til FEV1 enn til lungefunksjonsmålene relatert til IC og TLC. Ved multipl regressjon var bare FEV1 (% av forventet) relatert til forekomst av depresjon etter justering for alder, kjønn, røykebelastning (pakkeår) og dyspné (MMRC grad 3 og 4). Alle lungefunksjonsmålene var

derimot forbundet med forekomst av depresjon når dyspné ikke var med som forklaringsvariabel. Dyspné forklarer altså forekomst av depresjon bedre enn lungefunksjonsmålene.

Det var signifikant sammenheng mellom hyperinflasjonsfenotypene (1) ingen hyperinflasjon (IHIF), (2) dynamisk hyperinflasjon (DHIF) og (3) både dynamisk og statisk hyperinflasjon (DSHIF) og dyspné.

Depresjon viste ingen signifikant sammenheng med hyperinflasjonsfenotypene.

## **5.2 Metodediskusjonen**

### **5.2.1 Utvalget**

Deltakerne i studien representerer ikke et tilfeldig utvalg av KOLS-pasienter, og den eksterne validiteten kan derfor være svekket.

KOLS-pasienter klassifiseres ut fra lungefunksjon (FEV1). Informasjonen vi har om utvalgets sammensetning mhp lungefunksjon og fordelingen i GOLD-klasse (som baseres på FEV1) vil derfor kunne si oss noe om generaliserbarheten til studien. Både GOLD grad 2 og 3-4 er representert, med et flertall av pasienter med GOLD klasse 2 (henholdsvis 54 % og 45,5 %). Studien inkluderer dermed et rimelig bredt spekter av KOLS-pasienter i følge GOLD klassifikasjonen. De færreste studier av KOLS-pasienter inkluderer pasienter i GOLD klasse 1. KOLS oppdages oftest ikke før sykdommen har nådd GOLD klasse 2 [27], så pasienter i GOLD klasse 1 er relativt sjelden i en klinisk setting.

Sykdomsaktivitet sier også noe om sammensetningen av pasientgruppen. Alle de inkluderte pasientene går til enten lungespesialist eller oppfølging på lungepoliklinikk. Alle studiedeltagere i Bergen KOLS er dermed pasienter som i utgangspunktet har kontakt med helsepersonell på grunn av sin sykdom. I denne studien har 239 (56,6 %) av pasientene ikke hatt noen forverring siste året, mens 81 (19,2 %) pasienter har hatt 2 eller flere forverringer. Denne studien representerer dermed både de dårligste som er innlagt på sykehus hyppig og de med mindre uttalt sykdom, som har mindre kontakt med helsevesenet.

Utvalget består av flere menn enn kvinner (59,6 % vs 40,4 %). En del studier finner at KOLS påvirker kvinner og menn forskjellig. Sammenhengen mellom dyspné og depresjon vises sterkere hos kvinner enn hos menn [68, 70, 71, 98]. Flere studier har funnet at kvinner rapporterer dyspné hyppigere enn menn [42, 43, 99] dog i enkelte studier kun ved lettere grad av dyspné (grad 3) [19, 100]. Lungefunksjon er en bedre indikator på dyspné hos menn enn hos kvinner [42]. Årsaken til dette er en ikke sikker på [101]. Derfor er det viktig å ha kvinner med i studier. Totalt i befolkningen er det ikke flere menn enn kvinner som utvikler KOLS [13]. En norsk studie fant også at kvinner har flere respiratoriske symptomer knyttet til KOLS, enn det menn har ved samme røykebelastning [102]. Mannino et al. [41] viste en generell økning av KOLS prevalens i tillegg til KOLS-relatert dødelighet hos kvinnelige røykere [41]. Ideelt sett burde det vært flere kvinner med i vår studien, da det kan antas at det er kjønnsforskjeller for KOLS-pasienter.

### 5.2.2 Bias

I alt 426 (45,9 %) av 928 inviterte ble inkludert i studien. Det var 209 av disse som ikke møtte inklusjonskriteriene, og 286 av pasientene ønsket ikke å være med i studien. Å være med i en studie med mange undersøkelser over 3 år krever både tid og krefter. Det er mulig at mange av pasientene som ikke ønsket å være med er de dårligste; de som av helsemessige årsaker ikke ønsker eller orker å delta. Det foreligger ingen informasjon om de pasientene som ikke ble med i studien, og slik vet vi lite om det er forskjell på de pasientene som ble med i studien og ikke. Hvis de som er med i studien skiller seg fra de som ikke ble med, kan vi ha seleksjonsbias. Dette vil kunne svekke den interne validiteten til studien.

I denne studien er 401 (94,1 %) av pasientene er rekruttert fra GenKOLS og/eller Hordalandsundersøkelsen, og enkelte har vært deltaker i KOLS-studier siden 1985. Disse har for det første levd lenge med sin KOLS, og for det andre har de vist interesse for- og overskudd til å være med i slike studier. Det er mulig de representerer en friskere andel av KOLS-pasientene, og på denne måten kan de forårsake seleksjonsbias.

Det mangler et forskjellig antall data for enkelte variabler og det er derfor varierende antall subjekter inkludert i de forskjellige analysene. Alle analysene er utført på det antallet man har tilgjengelige data for. Dataene mangler av tilfeldige årsaker og forventes ikke å føre til noen bias.

### 5.2.3 Confoundere

I forhold til prediksjon av dyspné og depresjon kunne flere og/eller andre confoundere vært undersøkt. Vi valgte å bruke alder, kjønn og røykebelastning (pakkeår) i tillegg til lungefunksjonsmålene. På teoretisk grunnlag kunne man ha gjort analyser med effektforveksling som komorbiditet, antall exacerbasjoner, arbeidskapasitet målt ved gangtest, med flere. Hvilke effektvekslere som ble valgt ut, ble avgjort på forhånd. Kjønn, alder og pakkeår ble valgt fordi de gjennom uttallige epidemiologiske studier over flere tiår har sammenheng med lungehelse og forekomst av luftveissymptomer. Men, tidligere studier viser at alder og kjønn ikke forklarer depresjon [67, 98]. Kjønn kan derimot slå ut forskjellig avhengig av hvilke skjemaer som brukes. En studie finner at kvinner er mer deprimerte enn menn når målt med BADSEC (Brief Assessment Schedule Depression Cards), men ikke når depresjon måles med CES-D [69].

Fordi det er mange analyser som gjøres på mange forskjellige variabler, ville styrken på analysene bli svekket dersom vi hadde med flere confoundere. Det er ikke gjort undersøkelser på de fenotypene som undersøkes her tidligere, og færre og mer generelle confoundere samsvarer bedre med motivet om å se på helt grunnleggende sammenhenger.

### 5.2.4 Måleinstrumentene

FEV1 som mål på lungefunksjon er også et mål med standardisert beskrivelse av gjennomføring. Det er brukt i så godt som alle studier av KOLS pasienter, og gir et godt grunnlag for sammenlikning.

IC som mål på lungefunksjon er et mer usikkert mål. Standardisert beskrivelse av gjennomføring er ikke endelig etablert. I tidligere studier er IC som mål på hyperinflasjon utført på forskjellige måter, og ikke alle varianter av IC (IC (liter), IC % av forventet og IC/TLC) er benyttet i alle studiene. Ofte benyttes IC differansen før og etter aktivitet som mål på dynamisk hyperinflasjon [44, 48, 76, 80, 82, 103] mens vi i denne studien kun måler IC i hvile. O'Donnell et al. [77] finner i sin studie at IC målt ved aktivitet reflekterer IC målt i hvile.

Man skal også være forsiktig med å sammenlikne målene av FEV1 og IC, selv om FEV1 og IC består av samme enhet, måler de ikke det samme. IC og FEV1 (% av forventet) er nok det som lettest lar seg sammenlikne. Men, IC og FEV1 målt i liter som hele tall og som % av TLC lar seg ikke godt sammenlikne. Dette er det tatt høyde for i tolkingen av resultatene, ved å vektlegge enhetene IC og FEV1 (% av forventet), og ved å se på forskjellen mellom gruppene internt (ved odds ratio og eta squared) heller enn sammenlikning av verdiene.

Referanseverdiene [97] brukt i denne studien er verdier for den eldre, friske befolkningen ned til 50 år. Deltakere i denne studien som er yngre enn 50 år (4,2 %) blir kodet som om de var 50 år. Dette innebærer en bias for de som er yngre, slik at de nok har en bedre IC % av forventet enn de skulle hatt. Det er for øvrig ikke en stor andel dette gjelder.

Reproduserbarheten er heller ikke målt, noe som gir en ukjent risiko for feilmåling.

Målingene er gjort kun på ett tidspunkt, og slik kan vi kun vise sammenhenger, ikke si noe om utvikling av symptomene eller retningen på årsakssammenhengene.

### ***5.3 Sammenheng mellom dyspné og depresjon***

Kjikkvadrattest viste sterk sammenheng mellom dyspné og depresjon. Dyspné er også den beste forklaringsvariabelen for depresjon når man kontrollerer for alder, kjønn, pakkeår og lungefunksjonsmål. Dyspné forklarer da depresjon bedre enn lungefunksjonene. Når pasientene går ett nivå opp på dyspnéskåren, øker sannsynligheten for å ha depresjon med 50 %.

Flere studier har vist at det er sterk sammenheng mellom dyspné og depresjon, og at dyspné forklarer depresjon bedre enn lungefunksjonsmål, spesielt hos eldre og sykere KOLS-pasienter. [2, 68-71]. Shlecht et al. [2] fant imidlertid i sin studie at det var en sammenheng mellom alvorlig dyspné og FEV1 < 50 %. I studien til Funk et. al [71] bestod utvalget hovedsakelig av alvorlig syke pasienter (63 % GOLD III-IV). Også her ble det funnet en sammenheng mellom depresjon og alvorlighetsgrad av sykdom målt ved FEV1 % av forventet, men dyspné forklarte depresjon bedre. Studiene som finner sammenheng bare mellom depresjon og dyspné og ikke med FEV1, har pasienter med mer moderat KOLS [68-70], enn de som finner sammenheng med depresjon og lungefunksjon. Vår studie har også en

større andel pasienter med moderat KOLS (GOLD grad II; 54 %). Vi fant at det var sterkere sammenheng mellom depresjon og dyspné enn depresjon og FEV1.

Sammenhengen mellom depresjon og dyspné kan være et resultat av at dyspné er en markør for sykdom generelt, og det er dokumentert at sykdom fører til depresjon. Men det kan også være dyspnéen i seg selv som fører til depresjon. Lungefunksjon brukes i denne studien som direkte mål på sykdomsalvorlighet. Disse falt ut som ikke-signifikante forklaringsvariabler (med unntak av FEV1 % av forventet) da dyspné ble lagt til. I en fenomenologisk studie [104] beskriver KOLS-pasientene selv at det er dyspné som er det mest brysomme symptomet, og at det fører til angst, panikk og frykt. Dette tyder på at det kan være dyspné i seg selv som er relatert til depresjon.

Studien vår viser at dyspné predikerer depresjon hos KOLS-pasienter, og vi kan forkaste hypotese 1 om at dyspné ikke predikerer depresjon.

#### ***5.4 Er inspiratorisk kapasitet en bedre prediktor for dyspné enn FEV1?***

Vi fant signifikante sammenhenger mellom lungefunksjonsmålene og dyspné hos KOLS-pasienter. Sammenhengen var noe sterkere ved lungefunksjonsmål relatert til FEV1 enn lungefunksjonsmålene relatert til IC. TLC alene var ikke signifikant prediktor for dyspné. På bakgrunn av teori og vår antakelse, var det forventet å finne at IC ville vise en sterkere sammenheng med dyspné enn FEV1.

IC har i noen studier vist bedre sammenheng med dyspné og fysisk kapasitet enn FEV1 [81, 83]. Flere studier har vist at IC korrelerer godt med dyspné [44, 47, 48, 76, 82, 105] og at FEV1 korrelerer dårlig med aktivitet og dyspné [84, 85]. de Torres et al [42] finner sammenheng både med FEV1 % av forventet og IC/TLC med dyspné. Fordi målene for IC i denne studien kun er målt som % av TLC (IC/TLC) og FEV1 er målt som % av forventet, kan ikke studien sammenlikne de to målene og si noe om hvilket mål som predikerer dyspné best. I alle disse nevnte studiene er IC målt før, under og etter aktivitet. Dyspné er målt med Borg skala også før, under og etter aktivitet på tredemølle, ergometersykkel eller 6 minutters gangtest. I vår studie er dyspnégrad målt med MMRC, som sier noe om det aktivitetsnivået pasienten selv mener vil medføre dyspné. Selve utfyllingen av MMRC-skjema foregår når



pasienten er i hvile. IC er også kun målt i hvile. At vi ikke finner hvile-IC som en bedre prediktor enn vi gjør i denne studien kan muligens være et resultat av metodologiske faktorer mer enn manglende fysiologisk sammenheng.

En forskjell mellom IC og FEV1 internt i denne studien, kunne det likevel være naturlig å finne. Lungefunksjonene er sammenliknet med samme dyspnéskår. Men betydningen av IC som lungefunksjonsmål er forbundet med noe større usikkerhet enn FEV1, et mye brukt mål med standardisert metode. At ikke IC korrelerer bedre med dyspné enn FEV1, kan skyldes at det ikke er noen stor forskjell i prediksjon av disse lungefunksjonsmålene, eller at målingen av IC i denne studien ikke er utført med tilstrekkelig standardisering. Mangel på standardisering av måleteknikken kan medføre større prosedyrerelatert variasjon i IC som dermed også øker variasjonen i alle senere sammenhenger som testes mot IC. I vår studie er IC-målingene tatt fra metoden som benyttes for måling av TLC i helkroppspletysmograf ("Body Box"). Denne metoden måler IC som en komponent av TLC men innebærer ikke standardisering av respirasjonsfrekvens eller tidalvolum, som begge vil kunne påvirke IC hos KOLS-pasienter.

Utvalget i vår studie består av en relativt stor andel friskere pasienter (basert på GOLD). Sammenheng mellom dyspné og FEV1 er i større grad vist hos dårligere pasienter i tidligere studier. En studie viser sammenheng mellom dyspné og FEV1 <50 % [2] og hos en pasientgruppe der 63 % av deltakerne har KOLS GOLD klasse III og IV [71]. Selv om vår studie består av en større andel pasienter med bedre lungefunksjon, finner vi også en sammenheng mellom FEV1 og dyspné. Dette er støttet av funnene til dem. de Torres et al[42], som fant sammenheng mellom dyspné og FEV1 % av forventet og IC/TLC i en studie bestående av pasienter med relativt god lungefunksjon. Sammenhengen var imidlertid svakere enn i andre studier. de Torres et al. [42] mener dette kunne komme av utvalget i studien som bestod av 77 % KOLS-pasienter med GOLD klasse I og II, og ikke så mange av de dårligste KOLS-pasientene med GOLD klasse IV. I vår studie har pasientene lavere lungefunksjon enn hos de Torres et al [42], men utvalget er større, og pasientene er friskere enn flere av de tidligere nevnte studiene [44, 47, 48, 76, 81-83, 85]. I en gruppe av KOLS pasienter med god lungefunksjon vil det være naturlig at færre har utviklet hyperinflasjon enn ved en gruppe pasienter med mer langtkommen KOLS.

Dyspné er et komplekst, multidimensjonalt fenomen som omfatter fysiologiske, psykologiske og sosiologiske og mekaniske komponenter [36]. Det skal dermed mye til for at lungefunksjonsmål alene skal predikere dyspné i stor grad. Dyspné er blant annet sett i sammenheng med feilernæring, muskeltap, CO<sub>2</sub> og O<sub>2</sub> metning i blodet [34]. De fant også at det var flere faktorer i tillegg til lungefunksjon som predikerte dyspné hos kvinner sammenliknet med menn. I tillegg har mennesket stor evne til å tilpasning. Det sees ved kroniske lidelser at grensene for hva som oppleves som plagsomt i forbindelse med sykdommen flyttes etter hvert som man venner seg til disse plagene. En studie viste at KOLS-pasienter ikke tar kontakt med helsepersonell før de har vært uttalt dyspné og FEV1 < 50 % av forventet [27]. At man finner sammenhenger, slik som mellom lungefunksjon og dyspné, men at disse ikke er veldig sterke, kan være et korrekt bilde av KOLS-pasienter. Det reflekterer kanskje at den mekaniske delen av dyspné ved hyperinflasjon kan måles slik det har blitt vist i flere studier, men hyperinflasjon ikke er hele årsaken til dyspné hos KOLS-pasienter med moderat- alvorlig KOLS.

Dyspné er en subjektiv opplevelse. Gift [26] mener derfor at dyspné ikke kan måles, men at pasienten selv kan uttrykke sin følelse av dyspné. Å skulle måle dyspné som lungefunksjon vil kanskje være unødvendig i pasientbehandlingen. Schlecht et. al. [2] mener selvrapportert dyspneskår bør supplmentere all klinisk vurdering av KOLS-pasienter. Men med bakgrunn i teori og de sammenhenger som er vist mellom IC og dyspné, vil det være interessant å utvikle IC videre med standardiserte metoder og referanseverdier, slik at sammenheng mellom IC og dyspné kan undersøkes i fremtidige studier.

Vår studie viser ikke at IC predikerer dyspné bedre enn FEV1, og vi kan ikke forkaste hypotese 2.

### ***5.5 Er inspiratorisk kapasitet en bedre prediktor for depresjon enn FEV1?***

Studien viser signifikant sammenheng mellom lungefunksjonsmål og depresjon, med unntak av lungefunksjonsmålene FEV1/TLC og TLC. Sammenhengen er forholdsvis svak, men er noe sterkere ved lungefunksjonsmål relatert til FEV1 enn til IC.

Vi hadde forventet at lungefunksjonsmål relatert til IC ville vise en sterkere sammenheng med depresjon enn lungefunksjonsmål relatert til FEV1, på samme grunnlag som for dyspné. FEV1 har vist seg som et dårligere mål på bl.a. evne til fysisk aktivitet [64, 67, 69, 71] og dyspné. IC viser derimot i de samme studiene sammenheng med redusert aktivitetsnivå, som igjen har hatt en vist sammenheng med depresjon. Forøvrig har vi få direkte holdepunkter for at IC skulle predikere depresjon. Di Marco et al. [70] finner i sin studie ingen sammenheng mellom IC og depresjon, og heller ingen sammenheng mellom depresjon og FEV1. Ingen andre studier er funnet som direkte undersøker sammenhengen mellom IC og depresjon.

Van Manen et al. [67] finner ingen sammenheng mellom FEV1 og depresjon ved mild og moderat KOLS. KOLS-pasienter med FEV1 <50 % hadde derimot 2,5 ganger så stor risiko for å ha depresjon enn kontroller. At pasientene i vår studie består av en stor del pasienter med relativt god lungefunksjon som ikke hyppig er i kontakt med helsevesenet kan også være en årsak til svak korrelasjon mellom depresjon og IC og FEV1.

Det vil være mange faktorer som spiller inn på hvorvidt KOLS-pasienter er deprimerte eller ikke. Al lungefunksjonsmål alene ikke predikerer depresjon i stor grad hos KOLS-pasienter er dermed ikke å kunne forvente. Helserelatert livskvalitet, å leve alene, reversibilitet ved bronkodilatasjon, fysisk funksjon og respiratoriske symptomer var relatert til depresjon hos KOLS-pasienter [67]. Yohannes [64, 106] fant at en stor andel (46 %) av eldre KOLS-pasientene var deprimerte, men fant ikke sammenheng mellom FEV1 og depresjon. Grad av immobilitet og sykdomsspesifikk livskvalitet forklarte henholdsvis 34 % og 16 % av depresjon hos pasientene. Funk et al. [71] fant også i sin studie sammenheng mellom depresjon og GOLD, men ingen sammenheng med FEV1 i % av forventet. Depresjon hos KOLS-pasienter er også assosiert med komorbiditet [107] og bruk av oksygen [65]. BODE-indeks viser sterkere sammenheng med depresjon enn alvorlighetsgrad av KOLS. BODE er en indeks for KOLS-pasienter som tar høyde for at KOLS er en sykdom med mange og sammensatte plager. BODE inkluderer BMI, FEV1 % av forventet, dyspné (MMRC) og 6 minutters gangtest (6MWD) [65]. Dette antyder at flere funksjoner og symptomer enn lungefunksjon predikerer depresjon hos KOLS-pasienter. Sykdomsgrad påvirker nok også depresjon hos KOLS-pasienter, men verken IC eller FEV1 forklarer dette godt nok i denne studien, eller i de fleste andre studier.

Da vi justerte for dyspné - i tillegg til kjønn, alder og pakkeår, som uavhengige variabler ved regresjonsanalyse, var ikke lungefunksjonsvariablene signifikante prediktorer for depresjon. Dyspné forklarte depresjon i større grad enn noen av de andre uavhengige variablene. Dette er ikke uventet. Ser man på sammenhengen mellom depresjon og dyspné isolert, vises det en sterk, signifikant sammenheng. Det virker plausibelt at symptomer har større betydning for pasientene enn lungefunksjonsmålene.

Vi antok at IC ville reflektere nedsatt fysisk kapasitet og dermed depresjon bedre enn FEV1. Nedsatt fysisk kapasitet har i flere sammenhenger vist å reflektere depresjon bedre enn FEV1 [68, 69]. IC viser svak sammenheng med depresjon og det kan tenkes at vår metode for måling av IC ikke reflekterer fysisk kapasitet slik som forventet og dermed ikke viser sterk sammenheng med depresjon. For en avklaring av dette bør det gjøres en tilsvarende studie med bedre standardisering av IC mål relatert til aktivitet.

Vår studie viser ikke at IC predikerer depresjon bedre enn FEV1, og vi kan ikke forkaste hypotese 3.

## ***5.6 Hyperinflasjonsfenotyper og dyspné.***

Det ble funnet signifikant sammenheng mellom hyperinflasjon-fenotypene og dyspné, ved både bivariat- og multivariat analyse, justert for alder, kjønn og pakkeår.

Som antatt ble det funnet en sammenheng mellom dyspné og dynamisk hyperinflasjonsfenotyp (DHIF).

Vi har i denne studien målt IC i hvile, selv om dynamisk hyperinflasjon ikke nødvendigvis er tilstede akkurat når det måles, antas det at lav hvile-IC reflekterer tendens til dynamisk hyperinflasjon [77]. Dynamisk hyperinflasjon knytter seg først og fremst til obstruksjon av lungene [45], og fører dermed ikke nødvendigvis til dyspné i hvile. I denne sammenhengen var "hvile-IC" det nærmeste vi kom å måle DHIF, og det er derfor brukt her. IC er også et foranderlig mål mens TLC er et statisk mål, slik sett skal de være egnet til å måle henholdsvis dynamisk og statisk hyperinflasjon. At vi i vår studie finner sammenheng mellom DHIF og dyspné indikerer at hvile-IC kan være et godt mål på dynamisk hyperinflasjon og at

hyperinflasjonsfenotypen som vi konstruerte fanget opp pasientgruppen som får dyspné ved aktivitet på grunn av hyperinflasjon.

Det ble derimot ikke funnet sammenheng mellom statisk hyperinflasjonsfenotyp (SHIF) og dyspné, noe som er både overraskende og interessant. Statisk hyperinflasjon er en tilstand av konstant økt volum i lungene, og som man forventet vil gi dyspné i hvile. Dette fenomenet beskrives som en fenotyp kalt ”pink puffers” med økt lungevolum på grunn av emfysem, høy respirasjonsfrekvens og store lepper på grunn av ”leppepusting” som er en teknikk for å redusere høy pustefrekvens og dyspné [46]. Vår studie fant ikke at statisk hyperinflasjonsfenotyp (SHIF) økte sannsynligheten for dyspné, selv om flere med SHIF har dyspné enn de som ikke har noen form for hyperinflasjonsfenotype (IHIF). Men pasientene Woodcock [46] beskriver baseres på en fenotype som kjennetegnes ved disse observerbare symptomene, og som ikke har vært satt i sammenheng med den typen fenotype vi beskriver ved lungefunksjonsmål i denne studien. Hvorvidt den gruppen vi identifiserer med SHIF i denne studien består av emfysempasienter/”pink puffers” er uvisst, selv om stort lungevolum er en sammenfallende observasjon ved SHIF og emfysempasienter/”pink puffers”.

Begge varianter av hyperinflasjon (SDHIF) predikerte dyspné best av alle hyperinflasjonsfenotypene. Dette er en gruppe pasienter som har dynamisk hyperinflasjon på grunn av innsnevrede øvre luftveier og som i tillegg har redusert elastisitet i lungene og dermed økt lungevolum [45]. Celli [30] mener emfysem medfører dynamisk hyperinflasjon som kan måles med IC/TLC og at denne varianten av dynamisk hyperinflasjon omfatter de dårligste pasientene med mest uttalt dyspné. Statisk hyperinflasjon (SHIF) alene forklarer muligens ikke dyspné så godt hos KOLS-pasientene som antatt. Friedlander [72] har assosiert pasienter med statisk hyperinflasjon med de dårligste pasientene med emfysem, mens han mener dynamisk hyperinflasjon har forekommet hos hele spekteret av KOLS-pasienter. Vår studie viser at SDHI fenotypen beskriver muligens emfysempasienter som observeres med stort tønnebryst og dyspné bedre enn hva SHIF gjør.

MMRC sier noe om hvilken grad av aktivitet som fører til dyspné. At dynamisk hyperinflasjonsfenotyp og fenotypen med begge varianter av hyperinflasjon (SDHI) viser god sammenheng med selvrapportert dyspné (MMRC) i vår studie, indikerer at den mekaniske årsaken til dyspné ved aktivitet er reell og at de nevnte hyperinflasjonsfenotypene gjenspeiler en gruppe pasienter som utvikler dyspné ved aktivitet. Statisk hyperinflasjonsfenotyp viste

ikke signifikant sammenheng med MMRC og denne fenotypen har antakelig mindre dyspné ved aktivitet enn vi trodde.

Vår studie tyder på at hyperinflasjonsfenotypene grupperer KOLS-pasienter med dyspné av forskjellige mekaniske årsaker, og klarer å skille de som ikke har hyperinflasjon, de som har statisk hyperinflasjon og de som har dynamisk hyperinflasjon, både med og uten økt lungevolum. Hyperinflasjonsfenotypene gir oss dermed mer informasjon om pasientene enn hva IC % av forventet og TLC % av forventet gjør alene.

Vår studie viser at hyperinflasjonsfenotyper predikerer dyspné, og vi kan forkaste hypotese 4.

### **5.7 Hyperinflasjonsfenotyper og depresjon**

Kjikkvadrattest viser ingen signifikant sammenheng mellom hyperinflasjonsfenotypene og depresjon hos KOLS-pasientene. Når lungefunksjon uavhengig av fenotyper kun viste svak sammenheng med depresjon, er dette ikke overraskende. Når man gjør om kontinuerlige variabler til kategoriske, kan man miste styrke. Dette stemte ikke i forhold til fenotypene og dyspné, der sammenhengene ble funnet sterkere. Hvorfor fenotypene forklarer dyspné men ikke depresjon, er uvisst. Siden depresjon og dyspné viser god sammenheng i våre analyser, ville hadde vi ventet å finne samme retning på styrke av sammenheng med de to variablene og fenotyper.

Vår studie viser at hyperinflasjonsfenotyper ikke predikerer depresjon, og vi kan ikke forkaste hypotese 5.

## **5.8 Konklusjon og videre forskning**

### **5.8.1 Konklusjon**

Studien vår viser at både IC og FEV1 predikerer depresjon og dyspné, FEV1 noe sterkere enn IC. Sammenhengen mellom depresjon og dyspné er sterkere enn sammenhengen mellom lungefunksjon og depresjon. At KOLS-pasienter i stor grad er plaget med depresjon og dyspné er det liten tvil om, men studien vår viser ikke at lungefunksjonsmål kan predikere dette i betydelig grad. Hyperinflasjonsfenotypene predikerer dyspné, men ikke depresjon, og

viser seg å fange opp gruppene av pasienter som har de respektive variantene av hyperinflasjon, eller som har ingen hyperinflasjon.

Kartlegging av dyspné er enkelt og raskt å gjøre med selvrapporterende skjema. Det bør brukes rutinemessig i kontakt med KOLS-pasienter for å vurdere sykdommen. Dersom pasienten har dyspné MMRC grad III eller mer, bør pasienten undersøkes for depressive symptomer og eventuelt henvises til behandling.

Pleiepersonell bør også være oppmerksomme på de mekaniske årsakene til dyspné, og hvilke aktivitetsbegrensninger det betyr for KOLS-pasienter. Dersom man måler IC og TLC i hvile på pasientene, gjerne ved poliklinisk undersøkelse når pasienten er i stabil fase av sykdommen, kan man til en stor grad fastslå om pasientene utvikler dyspné ved aktivitet på grunn av dynamisk eller statisk-dynamisk hyperinflasjon. Å bruke MMRC dyspneskår i tillegg for å kartlegge grad av dyspné ved aktivitet vil kunne bidra til å forklare for pasienten hvorfor pasienten føler dyspné ved aktivitet. Dersom helsepersonell i større grad spesifikt vet årsaken til aktivitet, kan det iverksettes tiltak for å redusere ubehaget ved dyspné, og for pasienten sin del kan det være betryggende å ha kunnskap om hva som fører til dyspné, og hvordan å begrense ubehaget.

Helsepersonell skal imidlertid alltid være oppmerksom på at det er mange årsaker til depresjon og dyspné hos KOLS-pasienter, og at det i hvert enkelt tilfelle kan være vanskelig å fastslå hvilke konsekvenser det har for pasienten å ha dyspné og om de er deprimerte på grunn av sin tilstand. Kunnskapen om hva som i stor grad kan plage KOLS-pasienter generelt, kan gjøre det lettere å spørre pasienten om fysiske og psykiske følger av sykdommen, noe som er viktig dersom man skal oppdage lidelser pasientene har og hjelpe de med det.

### **5.8.2 Videre forskning**

IC i hvile bør standardiseres for å vurdere om det vil forbedre målets prediktive verdi. Det vil også være interessant å undersøke om IC i hvile reflekterer redusert aktivitetsnivå og om IC i forbindelse med aktivitet er en bedre prediktor for dyspné og depresjon enn hva FEV1 er.

Det vil også være interessant å undersøke om fysisk aktivitet predikerer dyspné og depresjon hos KOLS-pasienter. Selv om ikke IC predikerer depresjon, kan det hende begrenset fysisk aktivitet gjør det.

Fenotypene vi konstruerte bør det forskes videre på for å finne ut om de har flere fellestrekk som for eksempel BMI, fysisk kapasitet og dødelighet. Statisk hyperinflasjon bør man også undersøke videre for å se om andre studier finner at det ikke fører til dyspné like mye som dynamisk hyperinflasjon gjør, og hva som evt er grunnen til dette.



## Referanseliste:

- [1] Helse og omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi for KOLS-området 2006-2011. In: Helse og Omsorgsdepartementet, ed. 2006.
- [2] Schlecht NF, Schwartzman K, Bourbeau J. Dyspnea as clinical indicator in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic respiratory disease*. 2005;2(4):183-91.
- [3] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006.
- [4] Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest*. 2005 Apr;127(4):1205-11.
- [5] Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Suppli Ulrik C, Brondum E, et al. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. *Respiratory medicine*. 2006 Jan;100(1):87-93.
- [6] Gulsvik A. Veileder til diagnose, behandling og forebygging av Kronisk Obstruktiv Lungesykdom. Den Norske Lægeforenings strategigruppe for KOLS. 2002.
- [7] Walker PP, Mitchell P, Diamantea F, Warburton CJ, Davies L. Effect of primary-care spirometry on the diagnosis and management of COPD. *Eur Respir J*. 2006 Nov;28(5):945-52.
- [8] Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Mar 15;171(6):591-7.
- [9] Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002 May;121(5):1434-40.
- [10] O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *Copd*. 2006 Dec;3(4):219-32.
- [11] Tantucci C, Donati P, Nicosia F, Bertella E, Redolfi S, De Vecchi M, et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2008 Apr;102(4):613-9.
- [12] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. A Guide for Physicians and Nurses 2001.

- [13] Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Aug;9(8):926-32.
- [14] Humerfelt S, Eide GE, Gulsvik A. Association of years of occupational quartz exposure with spirometric airflow limitation in Norwegian men aged 30-46 years. *Thorax*. 1998 Aug;53(8):649-55.
- [15] Ulvestad B, Bakke B, Melbostad E, Fuglerud P, Kongerud J, Lund MB. Increased risk of obstructive pulmonary disease in tunnel workers. *Thorax*. 2000 Apr;55(4):277-82.
- [16] Johnsen HL, Kongerud J, Hetland SM, Benth JS, Soyseth V. Decreased lung function among employees at Norwegian smelters. *American journal of industrial medicine*. 2008 Apr;51(4):296-306.
- [17] Gulsvik A, Bakke P. *Lungesykdommer En basal innføring*. Bergen: Fagbokforlaget 2004.
- [18] Bakke PS, Hanao R, Gulsvik A. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: a Norwegian community study. *American journal of epidemiology*. 1995 Jun 1;141(11):1080-8.
- [19] Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, Bakke P, Morkve O. Respiratory symptoms and obstructive pulmonary disease in a population aged over 70 years. *Respiratory medicine*. 2005 Feb;99(2):186-95.
- [20] Sørheim I, Gulsvik A. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease in Bergen, Norway: a case-control study. *The Clinical Respiratory Journal*. 2008;2:129-31.
- [21] Sørheim I, Johannessen A, Bakke P, Gulsvik A, Silverman EK, DeMeo D. Gender differences in DOPD- are women more susceptible to smoking effects? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179:A3750.
- [22] de Torres JP, Casanova C, Hernandez C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2012-6.
- [23] World Health Organisation. *World Health Report 2003*.
- [24] SINTEF. SAMDATA. Sektorrapport for somatisk spesialisthelsetjeneste 2008. Trondheim: SINTEF Teknologi og samfunn, Helsetjenesteforskning; 2008.
- [25] Fjellanger R, Brøgger J, Eagan TM, Gulsvik A. Mortalitet etter sykehusopphold for obstruktiv sykdom. *Tidsskrift for den Norske lægeforening*. 2003;6(123):775-8.
- [26] Gift AG. Dyspnea. *The Nursing clinics of North America*. 1990 Dec;25(4):955-65.
- [27] Crocket M. *Managing Chronic obstructive Pulmonary Disease in Primary Care*. Oxford: Blackwell-Scinece company 2000.

- [28] Agusti AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respiratory medicine*. 2005 Jun;99(6):670-82.
- [29] Voll-Aanerud M, Eagan TM, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS. Changes in respiratory symptoms and health-related quality of life. *Chest*. 2007 Jun;131(6):1890-7.
- [30] Celli B, Bemditt J, Albert R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Albert RS, Spiro. Jett, James, ed. *Comprehensive Respiratory Medicine*. Basildon, UK: Harcourt Publisher Limited 2001.
- [31] Bellamy D, Bouchard J, Henrichsen S, Johansson G, Langhammer A, Reid J, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Prim Care Respir J*. 2006 Feb;15(1):48-57.
- [32] Sosial og helsedepartementet. Tall om tobakk 1973-2006. In: helsedepartementet So, ed. Oslo: Aktiv Trykk AS 2007.
- [33] Paz-Diaz H, Montes de Oca M, Lopez JM, Celli BR. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2007 Jan;86(1):30-6.
- [34] Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *Copd*. 2008 Apr;5(2):133-8.
- [35] Stulbarg M, Adams L. Dyspnoea. In: Mason R, Broaddus V, Nadel J, eds. *Textbook of respiratory Medicine*. Philadelphia: Elsevier Seunders 2005:815-30.
- [36] American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, Assessment, and Management: A Consensus Statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159:321-40.
- [37] Bakke PS, Baste V, Hanao R, Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax*. 1991 Dec;46(12):863-70.
- [38] Eagan TM, Bakke PS, Eide GE, Gulsvik A. Incidence of asthma and respiratory symptoms by sex, age and smoking in a community study. *Eur Respir J*. 2002 Apr;19(4):599-605.
- [39] Vestbo J, Knudsen KM, Rasmussen FV. The effect of smoking and occupation on changes in respiratory symptoms in middle-aged Danish men. *Eur Respir J*. 1990 Sep;3(8):880-5.
- [40] Enright PL, Kronmal RA, Higgins MW, Schenker MB, Haponik EF. Prevalence and correlates of respiratory symptoms and disease in the elderly. Cardiovascular Health Study. *Chest*. 1994 Sep;106(3):827-34.

- [41] Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine*. 2000 Jun 12;160(11):1683-9.
- [42] de Torres JP, Casanova C, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and respiratory factors associated with dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*. 2007;8:18.
- [43] Langhammer A, Johnsen R, Holmen J, Gulsvik A, Bjermer L. Cigarette smoking gives more respiratory symptoms among women than among men. The Nord-Trondelag Health Study (HUNT). *Journal of epidemiology and community health*. 2000 Dec;54(12):917-22.
- [44] O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *Copd*. 2007 Sep;4(3):225-36.
- [45] Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006 Apr;3(2):176-9.
- [46] Woodcock A. Dyspnoea. In: Albert RS, Spiro. Jett, James, ed. *Comprehensive Respiratory medicine*. UK: Hardcourt Publisher Limited 2001.
- [47] Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 May;163(6):1395-9.
- [48] O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006 Apr;3(2):180-4.
- [49] Hummelvoll J. Helt-ikke stykkevis og delt. *Psykiatrisk sykepleie og psykisk helse*. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag 2004.
- [50] Stordal E, Bjartveit Kruger M, Dahl NH, Kruger O, Mykletun A, Dahl AA. Depression in relation to age and gender in the general population: the Nord-Trondelag Health Study (HUNT). *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2001 Sep;104(3):210-6.
- [51] Stordal E, Bjelland I, Dahl AA, Mykletun A. Anxiety and depression in individuals with somatic health problems. The Nord-Trondelag Health Study (HUNT). *Scandinavian journal of primary health care*. 2003 Sep;21(3):136-41.
- [52] Stordal E, Mykletun A, Dahl AA. The association between age and depression in the general population: a multivariate examination. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2003 Feb;107(2):132-41.

- [53] Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. The association between anxiety, depression, and somatic symptoms in a large population: the HUNT-II study. *Psychosomatic medicine*. 2004 Nov-Dec;66(6):845-51.
- [54] Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *The American journal of psychiatry*. 2001 Jul;158(7):1091-8.
- [55] Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. Mental illness in a rural area: a Norwegian psychiatric epidemiological study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2006 Sep;41(9):713-9.
- [56] Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry*. 2001 Oct;179:308-16.
- [57] Sandanger I, Nygard JF, Sorensen T, Dalgard OS. Return of depressed men: changes in distribution of depression and symptom cases in Norway between 1990 and 2001. *Journal of affective disorders*. 2007 Jun;100(1-3):153-62.
- [58] Hynninen KM, Breitve MH, Wiborg AB, Pallesen S, Nordhus IH. Psychological characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Journal of psychosomatic research*. 2005 Dec;59(6):429-43.
- [59] Norwood R, Balkissoon R. Current perspectives on management of co-morbid depression in COPD. *Copd*. 2005 Mar;2(1):185-93.
- [60] Wilson I. Depression in the patient with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2006;1(1):61-4.
- [61] Schane RE, Walter LC, Dinno A, Covinsky KE, Woodruff PG. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of general internal medicine*. 2008 Nov;23(11):1757-62.
- [62] Light RW, Merrill EJ, Despars JA, Gordon GH, Mutalipassi LR. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. Relationship to functional capacity. *Chest*. 1985 Jan;87(1):35-8.
- [63] van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax*. 1999 Aug;54(8):688-92.
- [64] Yohannes AM, Roomi J, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression in elderly outpatients with disabling chronic obstructive pulmonary disease. *Age and ageing*. 1998 Mar;27(2):155-60.

- [65] Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. 2001 Mar-Apr;21(2):80-6.
- [66] Coultas DB, Edwards DW, Barnett B, Wludyka P. Predictors of depressive symptoms in patients with COPD and health impact. *Copd*. 2007 Mar;4(1):23-8.
- [67] van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, CJ IJ, van der Zee JS, Schade E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*. 2002 May;57(5):412-6.
- [68] Chavannes NH, Huibers MJ, Schermer TR, Hendriks A, van Weel C, Wouters EF, et al. Associations of depressive symptoms with gender, body mass index and dyspnea in primary care COPD patients. *Family practice*. 2005 Dec;22(6):604-7.
- [69] Al-shair K, Dockry R, Mallia-Milanes B, Kolsum U, Singh D, Vestbo J. Depression and its relationship with poor exercise capacity, BODE index and muscle wasting in COPD. *Respiratory medicine*. 2009 Oct;103(10):1572-9.
- [70] Di Marco F, Verga M, Reggente M, Casanova F, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: The role of gender and disease severity. *Respiratory medicine*. 2006;100:1767-74.
- [71] Funk GC, Kirchheiner K, Burghuber OC, Hartl S. BODE index versus GOLD classification for explaining anxious and depressive symptoms in patients with COPD - a cross-sectional study. *Respiratory research*. 2009;10:1.
- [72] Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Copd*. 2007 Dec;4(4):355-84.
- [73] Dahlen I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2002 Nov;122(5):1633-7.
- [74] Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Archives of internal medicine*. 2007 Jan 8;167(1):60-7.
- [75] Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of depression. *Chest*. 2009 Oct 3.
- [76] O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *The American review of respiratory disease*. 1993 Nov;148(5):1351-7.

- [77] O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Sep 1;164(5):770-7.
- [78] Celli BR. Roger s. Mitchell lecture. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and their clinical relevance. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006 Aug;3(6):461-5.
- [79] Johnson MA, Woodcock AA, Rehahn M, Geddes DM. Are "pink puffers" more breathless than "blue bloaters"? *British medical journal (Clinical research ed)*. 1983 Jan 15;286(6360):179-82.
- [80] O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1557-65.
- [81] O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Aug;160(2):542-9.
- [82] O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004 Jun;23(6):832-40.
- [83] Boni E, Corda L, Franchini D, Chiroli P, Damiani GP, Pini L, et al. Volume effect and exertional dyspnoea after bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. *Thorax*. 2002 Jun;57(6):528-32.
- [84] Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiuro T, Mishima M. Dyspnoea with activities of daily living versus peak dyspnoea during exercise in male patients with COPD. *Respiratory medicine*. 2006 Jun;100(6):965-71.
- [85] Lareau SC, Meek PM, Press D, Anholm JD, Roos PJ. Dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: does dyspnea worsen longitudinally in the presence of declining lung function? *Heart Lung*. 1999 Jan-Feb;28(1):65-73.
- [86] Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *The American journal of medicine*. 2006 Oct;119(10 Suppl 1):21-31.
- [87] Chlumsky J, Sterbova L, Smolikova L, Matous M, Salajka F. [Relation between pulmonary ventilation parameters, exercise tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive lung disease]. *Vnitřní lékařství*. 2002 Apr;48(4):320-4.

- [88] Eiser N, Harte R, Spiros K, Phillips C, Isaac MT. Effect of treating depression on quality-of-life and exercise tolerance in severe COPD. *Copd*. 2005 Jun;2(2):233-41.
- [89] Wagena EJ, Kant I, van Amelsvoort LG, Wouters EF, van Schayck CP, Swaen GM. Risk of depression and anxiety in employees with chronic bronchitis: the modifying effect of cigarette smoking. *Psychosomatic medicine*. 2004 Sep-Oct;66(5):729-34.
- [90] Radloff L. The CES-D scale: A self report depression scale for reaserch in the general population. . *Applied Psychological Measurement*. 1977;1:385-401.
- [91] Andresen EM, Malmgren JA, Carter WB, Patrick DL. Screening for depression in well older adults: evaluation of a short form of the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). *American journal of preventive medicine*. 1994 Mar-Apr;10(2):77-84.
- [92] Ensel W. *Measuring depression: The CES-D scale*. Orlando: Academic Press 1986.
- [93] Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *British medical journal*. 1959 Aug 29;2(5147):257-66.
- [94] American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;157:77-121.
- [95] Niimi A, Chung KF. Airway inflammation and remodelling changes in patients with chronic cough: do they tell us about the cause of cough? *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2004;17(6):441-6.
- [96] Wanger J, Clausen A, Coates O, Brusasco F, Burgos R, Casabury R, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26:511-22.
- [97] Lisboa C, Leiva A, Pinochet R, Repetto P, Borzone G, Diaz O. [Reference values for inspiratory capacity in healthy nonsmokers over age 50 years]. *Archivos de bronconeumologia*. 2007 Sep;43(9):485-9.
- [98] Laurin C, Lavoie KL, Bacon SL, Dupuis G, Lacoste G, Cartier A, et al. Sex differences in the prevalence of psychiatric disorders and psychological distress in patients with COPD. *Chest*. 2007 Jul;132(1):148-55.
- [99] Watson L, Vestbo J, Postma DS, Decramer M, Rennard S, Kiri VA, et al. Gender differences in the management and experience of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory medicine*. 2004 Dec;98(12):1207-13.
- [100] Sorlie PD, Kannel WB, O'Connor G. Mortality associated with respiratory function and symptoms in advanced age. The Framingham Study. *The American review of respiratory disease*. 1989 Aug;140(2):379-84.



- [101] Kaufmann F, Becklake M. Sex and gender. *Eur Respir Mon.* 2000;15:288-304.
- [102] Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjørner L. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. *Eur Respir J.* 2003 Jun;21(6):1017-23.
- [103] O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine and science in sports and exercise.* 2001 Jul;33(7 Suppl):S647-55.
- [104] Barnett M. Chronic obstructive pulmonary disease: a phenomenological study of patients' experiences. *Journal of clinical nursing.* 2005 Aug;14(7):805-12.
- [105] Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2007 Mar;29(3):535-40.
- [106] Yohannes AM. Depression and COPD in older people: a review and discussion. *British journal of community nursing.* 2005 Jan;10(1):42-6.
- [107] Jackson R, Baldwin B. Detecting depression in elderly medically ill patients: the use of the Geriatric Depression Scale compared with medical and nursing observations. *Age and ageing.* 1993 Sep;22(5):349-53.

## **VEDLEGG**

Vedlegg 1: Center for Epidemiological Studies Depression scale (CES-D).

			Visit Description Visit 1
--	--	--	------------------------------

## SENTER FOR EPIDEMIOLOGISKE STUDIERS DEPRESJONSSKALA

Nedenfor er det en liste med måter du kan ha følt deg eller oppført deg på. Vennligst si meg hvor ofte du har følt deg slik i løpet av den siste uka.

		I løpet av siste uke			
		Sjelden eller aldri (mindre enn 1 dag)	En del eller litt av tiden (1-2 dager)	En moderat del av tiden eller ganske ofte (3-4 dager)	Mesteparten av eller hele tiden (5-7 dager)
1.	Jeg ble plaget av ting som vanligvis ikke plager meg.				
2.	Jeg hadde ikke lyst til å spise; jeg hadde dårlig appetitt.				
3.	Jeg følte at jeg ikke klarte å slitte å føle meg nedfor, selv med hjelp fra familie og venner.				
4.	Jeg følte at jeg var like verdifull som andre folk.				
5.	Jeg hadde vansker med å konsentrere meg om det jeg holdt på med.				
6.	Jeg følte meg deprimert.				
7.	Jeg følte at alt jeg gjorde var en anstrengelse.				
8.	Jeg følte meg optimistisk når det gjaldt fremtiden.				
9.	Jeg tenkte at livet mitt hadde vært mislykket.				
10.	Jeg følte meg redd.				
11.	Søvnen min var urolig.				
12.	Jeg var glad og lykkelig.				
13.	Jeg snakket mindre enn vanlig.				
14.	Jeg følte meg ensom.				
15.	Folk var uvennlige.				
16.	Jeg gledet meg over livet.				
17.	Jeg hadde gråteanfall.				
18.	Jeg følte meg trist.				
19.	Jeg følte at folk mislikte meg.				
20.	Jeg kunne ikke "komme i gang".				

SKÅRING: null for svar første kolonne, 1 for svar i andre kolonne, 2 for svar i tredje kolonne, 3 for svar i fjerde kolonne. Skåringen for positive spørsmål blir snudd. Mulige skårer går fra null til 60, der høye skår angir at det er mye symptomer tilstede.

NO:NOR (Norway/Norwegian)

Copyright © 1977, West publishing Company/ Applied Psychological measurements, Inc.  
Reproduced with permission.